N° 41

RECHERCHE

DE

L'ÉTAT FONCTIONNEL DES REINS

AU MOYEN DES INJECTIONS

DE BLEU DE MÉTHYLÈNE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 11 Mai 1898

PAR

MARTIAL GIBERT

Né à Lézignan (Aude), le 18 juillet 1872

EXTERNE DES HOPITAUX (CONCOURS 1892)
INTERNE DES HOPITAUX (CONCOURS 1894)
LAURÉAT DES HOPITAUX (CONCOURS ENTRE INTERNES 1897)
CHARGÉ DU LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE DE L'HOPITAL SUBURBAIN

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

ACAD. LAGD BAT. BIBL.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE GUSTAVE FIRMIN ET MONTANE

ANCIEN HÔTEL DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

1898

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. VIALLETON . . . . . DOYEN
HAMELIN ✲ . . . . . ASSESSEUR

Professeurs

Hygiène	MM. BERTIN-SANS.
Id.	RAUZIER (Ch. du c.)
Clinique médicale	GRASSET (✲).
Clinique chirurgicale	TEDENAT.
Clinique obstétric. et gynécol.	GRYNFELTT.
Thérapeutique et matière médicale	HAMELIN (✲).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS.
Opérations et appareils	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	N...
Id.	Bosc (Ch. du c.)

Doyen honoraire : M. MAIRET (✲).
Professeurs honoraires: MM. JAUMES, DUBRUEIL (✲), PAULET (O. ✲).

Chargés de Cours complémentaires

Accouchements	MM. PUECH, agrégé.
Clinique ann des mal. syphil. et cutanées	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards.	ESPAGNE, agr. lib.
Pathologie externe	LAPEYRE, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. BROUSSE	MM. MOITESSIER	MM. VALLOIS
LECERCLE	BOSC	MOURET
RAUZIER	DE ROUVILLE	DELEZENNE
LAPEYRE	PUECH	GALAVIELLE

MM. H. GOT, *secrétaire.*
F.-J. BLAISE, *secrétaire honoraire.*

Examinateurs de la Thèse

MM. GRASSET (✲), *président.*	MM. BROUSSE, *agrégé.*
FORGUE, *professeur.*	RAUZIER, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Témoignage d'affectueuse reconnaissance.

A MA CHÈRE FEMME

Hommage d'inaltérable amour.

A LA FAMILLE LAUTH-SCHEURER

En gratitude de sa bonne amitié.

M. GIBERT.

Au Docteur GARRETTA

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Souvenir reconnaissant.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GRASSET

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

ASSOCIÉ NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

M. GIBERT.

A MES MAITRES,

Deux Maîtres de cette Ecole ont exercé sur notre esprit, pendant nos huit années d'études, une influence si prépondérante que nous devons leur en rendre hommage en tête de ce travail : ce sont MM. les professeurs Grasset et Rauzier.

Aux cliniques de l'un, aux consultations gratuites de l'autre, nous avons puisé toute notre instruction médicale.

Par la hauteur de vues qu'il déploie magistralement dans ses leçons ; par sa façon d'envisager les cas cliniques les plus complexes, donnant toujours la note dominante simple avant de pénétrer dans les minuties de l'analyse ; par la bonne grâce qu'il met dans ses rapports avec ses élèves, discutant avec eux, s'intéressant toujours à leurs idées, les acceptant souvent, le professeur Grasset nous a instruit, distrait et charmé.

Dès le début de nos études, nous eûmes pour Maître dans les hôpitaux M. le professeur-agrégé Rauzier, ce qui a été pour nous, comme pour bien d'autres, une bonne fortune. Il n'a pas craint de dépenser son temps sans compter pour nous préparer aux concours, et s'ils nous furent heureux, c'est à lui que nous le devons. Toutes les fois qu'une difficulté a surgi sur notre

route, nous avons trouvé en sa bienfaisante amitié la force de la surmonter. Enfin sa polyclinique, si féconde en enseignements, en nous apprenant toutes les finesses du cabinet, nous a préparé merveilleusement à la clientèle.

Nous voudrions, par le contact de ces deux Maîtres, avoir gardé un peu de leur clarté d'esprit, de leur méthode d'analyse et de leurs vastes connaissances des choses cliniques.

En chirurgie, nous avons eu l'honneur d'être l'interne de presque tous les professeurs de la Faculté : MM. Tédenat, Forgue, Estor, Lapeyre, de Rouville; et nous devons à tous beaucoup de reconnaissance.

C'est dans le service du professeur Tédenat que nous avons fait nos débuts dans les hôpitaux, comme externe, et d'emblée nous avons été à la bonne école d'antisepsie, d'intervention sûre et d'énergie opératoire. Son enseignement simple, qu'il sait égayer d'anecdotes amusantes, nous a été précieux.

Le professeur Forgue est resté, dans nos souvenirs d'internat, le modèle des chefs de service par sa parfaite aménité, et le modèle des professeurs par son discours précis, élégant et ses leçons pratiques. C'est grâce à lui que nous avons pu entrer comme élève à l'Institut Pasteur. Ses conseils, pleins d'espérance, nous ont toujours encouragé dans les périodes difficiles de notre vie, et toutes ces marques d'amitié nous créent envers lui des devoirs inoubliables de gratitude et d'attachement.

En nous faisant opérer, à maintes reprises, sous ses yeux, le professeur Estor a fait notre apprentissage chirurgical. Nous attachons un prix inestimable à ces premières armes, car elles

nous éviteront beaucoup d'ennuis et de déboires dans notre carrière de praticien. Puisse-t-il nous avoir communiqué un peu de son admirable sang-froid!

En obstétrique, MM. les professeurs Grynfeltt et Vallois nous ont fait profiter de leur grande pratique des accouchements et de leurs utiles leçons. Nous nous honorons d'avoir conservé une bonne place dans leur affection.

Nous voulons, en terminant, dire à tous nos Maîtres dans les hôpitaux ou à la Faculté, à MM. les professeurs Truc, Carrieu, Hamelin, Brousse, Baumel, Puech, Moitessier, les sentiments de reconnaissance respectueuse qu'ils nous ont inspirés. Qu'ils veuillent bien croire à notre sincère attachement!

M. G.

Le 5 mai 1898.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546807_0018

AVANT-PROPOS

Le diagnostic de néphrite, s'il est le plus souvent facile à poser, offre, dans certains cas frustes, de grosses difficultés auxquelles tout clinicien s'est déjà heurté ou se butera un jour forcément.

Aussi, quand Achard, au mois de mai 1897, fit part à la Société médicale des hôpitaux, d'un moyen certain de connaître l'état fonctionnel des reins, tous les médecins amoureux des nouveautés raisonnables en firent l'essai, en eurent toute satisfaction et l'adoptèrent.

La floraison de thèses qui se produisit à quelque temps de là, sur ce sujet, le prouve suffisamment.

Le professeur Grasset, dont nous étions l'interne à ce moment, fut séduit, lui aussi, par la simplicité du procédé d'Achard et par la haute valeur clinique qu'il comportait, et, sur son conseil, nous nous mîmes à l'étudier.

Devancé que nous étions par les publications parisiennes, débordé par les communications de tous les jours sur ce point, dégagé du reste de toute partialité confiante pour une idée qui n'est pas nôtre, nous nous sommes attaché à contrôler, à critiquer et à présenter un exposé méthodique et clair de la question.

Notre travail, basé sur plus de 60 observations personnelles, s'appuie en outre sur les observations déjà publiées par les divers auteurs ; c'est dire que nos conclusions sont bâties sur un nombre considérable de documents.

RECHERCHE

DE

L'ÉTAT FONCTIONNEL DES REINS

AU MOYEN DES INJECTIONS

DE BLEU DE MÉTHYLÈNE

INTRODUCTION

PLAN DU TRAVAIL

Entre le moment où une substance diffusible est introduite dans l'économie et le moment où elle se retrouve dans les urines, il y a trois phases successives :

1° Pénétration de la substance dans le sang des capillaires avec lesquels le contact est établi ;

2° Transport par le sang de la substance absorbée ;

3° Exsudation de la substance à travers le filtre rénal.

On conçoit donc qu'une modification de l'un ou l'autre de ces trois stades puisse faire varier le moment d'apparition de la substance expérimentée, dans les urines.

De ces trois facteurs, le deuxième, *le transport par le sang*, est le moins variable. On sait, en effet, qu'une solution colorée,

introduite directement dans le courant circulatoire, est diffusée, en quelques secondes, dans tous les points de l'organisme (1).

Les deux autres éléments du problème sont, au contraire, sujets à des variations fort nombreuses.

Pénétration de la substance dans le sang. — La vitesse de pénétration, ou, en d'autres termes, la rapidité d'absorption est différente selon le point où on dépose le liquide à expérience : sur la peau, sous la peau, dans le tube digestif (estomac ou rectum).

Exsudation à travers l'épithélium rénal. — Cette exsudation n'aura pas la même formule, selon que le rein sera sain ou malade.

Ces données générales une fois établies, on voit facilement que si on arrive à déterminer deux inconnues du problème, on pourra en tirer la troisième. Que, par exemple, la pénétration dans le sang et le transport au niveau du rein étant fixés, une fois pour toutes, dans leur durée, on peut déterminer le temps que met le rein à se laisser traverser par une substance donnée.

De même encore, si la substance à expérience se retrouve dans l'urine une heure après son injection hypodermique et seulement deux heures après son ingestion, la différence entre ces moments d'apparition exprimera, d'une façon relative, la durée de l'absorption par le tube digestif.

Ces deux séries de recherches avaient été déjà entreprises pour

(1) Cette vitesse de diffusion est telle, que si on injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin une solution un peu concentrée de bleu, l'animal est entièrement bleu avant qu'on ait fini de pousser l'injection.

bien des substances avant Achard. (*Historique*, p. 14). Cet auteur a eu le mérite de trouver une substance, le bleu de méthylène, dont le passage dans l'urine est facile à apprécier, et dont les propriétés chimiques rendent le maniement commode et sans danger. (*Généralités sur le bleu de méthylène*, p. 17). Le manuel opératoire, en ce qui concerne l'injection sous-cutanée, est simple. (*Technique*, p. 24). Les résultats de l'injection (p. 27), au point de vue de l'élimination du bleu, sont intéressants à connaître, et leur valeur séméiologique en médecine (p. 36), en chirurgie (p. 69) et en obstétrique (p. 75), est précieuse. Ce procédé offre des avantages incontestables sur beaucoup de moyens de diagnostic (p. 81). Comme tout ce qui a trait aux sciences biologiques, il est sujet à quelques causes d'erreur (p. 91). Malgré les objections dont il est passible et les inconvénients minimes qu'il présente, il ne mérite pas moins d'occuper une place éminente en clinique.

HISTORIQUE

L'idée de rechercher la perméabilité rénale au moyen de substances s'éliminant par l'urine est fort ancienne et dérive, sans nul doute, de cette notion vulgaire que l'urine prend normalement une certaine odeur après l'absorption de divers aliments ou médicaments (asperges, térébenthine).

Quelques auteurs du commencement du siècle, entre autres Rayer, de Beauvais, Hahn, faisaient même de l'absence d'odeur de l'urine, après l'ingestion d'asperges, un signe certain de lésions rénales. Cette interprétation un peu trop étroite a cependant un fonds de vérité et consacre un fait d'observation courante.

Plus tard, les médecins furent amenés à suspecter l'état d'adultération du rein dans les cas d'empoisonnement par des doses minimes de médicaments. Tood, administrant quelques centigrammes de poudre de Dower à un goutteux, voit éclater des accidents sérieux d'intoxication ; Cornil, Charcot, observent des faits analogues avec de petites doses d'opium.

C'est à Duckworth (1867) que revient le mérite d'avoir établi, sur des données scientifiques rigoureuses, un rapport entre la rapidité d'élimination de certaines substances chimiques définies (iode, carbonates alcalins, sels de potasse et de soude) et le degré d'altération des reins.

Une dizaine d'années après commence une série de recherches nouvelles, qui témoignent en faveur des conclusions de

Duckworth. Chauvet (1), élève de Bouchard, expérimentant avec le mercure et le bromure de potassium, Mlle Chopin (2) avec l'acide salicylique, Laffey (3) avec l'iode, montrent péremptoirement que, dans les néphrites, ces substances apparaissent plus tardivement dans les urines, que l'élimination est plus longue et que la quantité éliminée est moindre.

Il y a donc longtemps qu'on a songé à tirer parti des variations d'élimination de divers médicaments, pour explorer la perméabilité rénale. Mais les analyses chimiques délicates exigées par ces méthodes les ont empêchées de se répandre dans la pratique courante, et, ne serait-ce qu'à ce point de vue, le procédé préconisé par Achard leur est infiniment supérieur. Il est fondé sur la coloration bleue des urines qui survient chez les sujets à qui l'on a injecté une solution de bleu de méthylène.

Cette coloration n'avait échappé à aucun des auteurs qui ont utilisé le bleu en thérapeutique. Quelques-uns avaient même flairé le rapport existant entre l'élimination de ce produit et la perméabilité rénale (4) ; mais personne avant Achard ne l'avait expérimenté en vue du diagnostic.

En somme, trois périodes dans l'histoire de cette question de la perméabilité rénale :

I. Tout d'abord, on voit le profit qu'on peut tirer de l'élimination ou de la non-élimination par le rein de substances odorantes ;

---

(1) *Le danger des médicaments actifs dans les cas de lésions rénales.* Th. Paris, 1877.

(2) Th. Paris, 1889.

(3) Th. Paris, 1893.

(4) « Si, dans le cas où on administre le bleu à dose thérapeutique, l'élimination ne se fait pas **de par l'imperméabilité rénale préexistante,** des symptômes d'empoisonnement peuvent apparaître ». (Combemale, *Bulletin de thérapeutique,* 1891).

II. Dans une deuxième période, on précise davantage. L'appréciation de l'odeur d'une urine étant une chose sujette à des interprétations variables selon les auteurs, on recherche le mode de passage par le rein de certains médicaments, et on obtient des résultats rigoureux par l'analyse chimique ;

III. Enfin, Achard remplace ces procédés de laboratoire, inapplicables en clinique, par une méthode simple, n'exigeant aucune connaissance chimique spéciale, en recherchant le mode d'élimination d'une substance très colorante, le bleu de méthylène (1).

---

(1) Bouchard avait, paraît-il, devancé Achard dans cette voie, en administrant de la fuchsine pour connaître l'état fonctionnel du rein. (*In* thèse de Deriaud ; Paris, 1897). Mais il introduisait cette matière colorante par la voie gastrique, ce qui enlève toute rigueur à ses expériences. (V. plus loin).

GÉNÉRALITÉS SUR LE BLEU DE MÉTHYLÈNE

Avant de pénétrer dans le cœur de notre sujet, nous croyons utile de donner quelques aperçus sommaires sur l'agent chimique employé dans le procédé d'Achard.

Le bleu de méthylène est une matière colorante dérivée de la houille ; elle fait partie de la série des couleurs d'aniline.

Sa composition chimique est très complexe et d'un médiocre intérêt en ce qui nous occupe. Il se présente comme un corps pulvérulent, amorphe, d'une couleur bleu terne. Soluble dans l'eau dans la proportion de 15 %, il se dissout aussi dans l'alcool et dans la glycérine.

Le bleu de méthylène, au contact des liquides organiques et de certains corps minéraux réducteurs, peut se transformer en substances incolores capables de régénérer le bleu (*ou une substance très voisine*) **par certains artifices. Ces substances sont appelées leuco-dérivées ou chromogènes. On en connaît deux variétés.**

L'une se forme dans l'économie, après l'injection ou l'ingestion de bleu, en quantité plus ou moins grande, selon les sujets et selon l'alcalinité de leurs humeurs. Chez le lapin et le cobaye, tout le bleu introduit s'élimine à l'état de chromogène. En chauffant l'urine qui contient cette substance avec de l'acide acétique, on obtient une coloration vert-bleu (1). L'agitation en présence de l'air ne la fait point apparaître.

---

(1) Pour MM. Voisin et Hauser, ce chromogène ne serait autre

L'autre se forme en dehors de l'organisme, dans les urines ammoniacales, par exemple. Pour régénérer le bleu, il suffit d'agiter l'urine à l'air, de réoxyder le chromogène. On obtient encore ce leuco-dérivé par l'action réductrice de l'hydrosulfite de sodium, des aldéhydes, de l'acétone, du glucose sur le bleu (1).

Tous les bleus de méthylène du commerce ne sont pas identiques à eux-mêmes, et, avant de les employer, il est bon de s'assurer de leur pureté. A cause de leur mode de préparation, ils contiennent souvent des sels de zinc ; on doit veiller à ce qu'ils n'offrent pas la réaction de ces sels.

Le moyen le plus simple de vérifier la bonne qualité du produit est de l'examiner, en solution diluée, au spectroscope. Il se caractérise, à l'exclusion des autres bleus, par une bande très foncée dans le rouge.

En faisant ainsi, on ne s'exposera pas, comme cela nous est arrivé, à pratiquer des injections de bleu sur des sujets différents, sans observer dans l'urine la moindre coloration ; alors, bien entendu, que des injections, à même dose, d'un autre bleu ont donné des gammes colorées diversement.

Nous avons eu également entre nos mains un échantillon de bleu dont les solutions ne se décoloraient pas, malgré l'addition de quantités énormes de potasse ou d'alcali.

Tout cela, pour montrer qu'avant d'entreprendre des expé-

---

que le blanc de méthylène. Il possède, comme lui, la propriété de régénérer le bleu en présence de l'acide acétique. Cependant, le blanc est soluble dans le chloroforme et dans l'éther, tandis que ce chromogène ne l'est pas ; de plus, le bleu régénéré par le chromogène est insoluble dans l'alcool amylique et dans le chloroforme, au lieu que le bleu régénéré par le blanc est soluble dans ces liquides.

(1) Pour plus de détails, voir la très intéressante thèse de Le Goff: *Sur certaines réactions chromatiques du sang dans le diabète sucré*. Paris, 1897.

riences longues sur ce sujet et d'en publier les résultats, il faut être sûr de sa matière première.

Connu dans la science depuis 1878, le bleu de méthylène a servi longtemps exclusivement dans les laboratoires, comme réactif histo-chimique.

Plus tard, Erlich et Lippmann (1) le lancèrent en thérapeutique comme analgésique, et depuis on peut dire que sa fortune en médecine a toujours été croissante.

Il est peu d'affections contre lesquelles il n'ait pas été utilisé. On l'a essayé dans la phtisie pulmonaire pour antiseptiser les voies aériennes (2) ; il est d'un emploi courant dans le traitement des épithéliomas ; ce serait un succédané de la quinine pour combattre les fièvres intermittentes. On a dit qu'il diminuait l'albuminurie, la glycosurie, qu'il augmentait la sécrétion urinaire, etc. En un mot, il est le médicament de toutes sortes d'affections multiples autant que disparates. Mais, il faut bien le dire, en fait d'usage utile et courant, le bleu de méthylène n'avait jusqu'ici que celui de réactif dans les laboratoires.

Achard a créé pour lui un emploi nouveau.

---

(1) Erlich et Lippmann, *in Bulletin médical*, 1890, p. 531.

(2) Hugounenq et Roux. De l'action de certaines matières colorantes dérivées de la houille sur les microbes. (*Soc. de Biologie*, 28 février 1891).

UROLOGIE DU BLEU

Nous n'avons jamais constaté la présence du bleu dans les sécrétions autres que l'urine, même chez les animaux, quand nous injections des doses massives. Ni la sueur, ni les larmes, ni le lait, ni le sperme n'en contiennent (1).

L'urine bleue est colorée uniformément après l'émission, puis, au bout d'un temps variable, mais toujours plus court pour les fébricitants que pour les sujets sains, elle se divise en deux couches : l'une supérieure colorée, l'autre inférieure décolorée. La couche supérieure finit elle-même par perdre sa coloration, plus vite chez les malades que chez les bien portants.

Dans un tube d'urine ainsi décolorée, la matière bleue n'a pas disparu ; elle s'est transformée en un chromogène incolore (voir page 17) et il suffit d'agiter le tube, en présence de l'air, pour la voir reparaître.

« La coloration bleue et la saturation d'oxygène sont en relation étroite. Si les parties profondes des tubes sont les

---

(1) Et cependant on ne saurait nier que le bleu exerce une action antiseptique sur certaines bronchites putrides. Certes, il ne détruit pas toute la flore microbienne des crachats, mais il exerce une action réelle sur les espèces qui dégagent des gaz fétides. L'étude de ces espèces serait pleine d'intérêt.

Certains auteurs prétendent avoir retrouvé dans les crachats des particules de bleu excessivement ténues. Pour notre part, nos recherches dans ce sens ont été vaines.

premières à se décolorer, cela tient d'une part à ce qu'elles sont hors de contact avec l'oxygène de l'air, et d'autre part à ce qu'elles subissent d'abord la fermentation ammoniacale.

Ceci n'est pas une hypothèse sans fondement. En effet, si on empêche la fermentation par l'adjonction de quelques gouttes de cyanure de mercure (Moitessier) on prolonge la coloration presque indéfiniment (1).

Cette expérience montre encore que les divers éléments normaux de l'urine ne décolorent pas le bleu, puisque, si on conserve à l'urine sa composition normale en empêchant la fermentation, elle reste très longtemps colorée.

Du reste, Le Goff a démontré qu'une solution de bleu, mise en présence de chacune des substances qui entrent dans la composition de l'urine, garde sa coloration.

Les pigments biliaires, l'hémoglobine se colorent en vert en présence du bleu, mais ne le réduisent pas, ce qui rend possible l'épreuve du bleu chez les ictériques et les hémoglobinuriques.

La portée de ces expériences si simples est capitale. On voit déjà que certains sujets à vessie infectée, à urines ammoniacales, peuvent décolorer leur bleu dans la vessie, et passer pour des rénaux, alors qu'ils ne sont encore que des cystiques.

De son côté, Linossier a montré que la transformation du bleu en substance incolore pouvait se faire dans l'organisme des sujets à humeurs nettement alcalines, sans que la perméabilité du rein entre en jeu. Cette transformation peut être com-

---

(1) Nous devons à la vérité d'ajouter qu'à la longue les tubes d'urine traités par le cyanure de mercure finissent par se décolorer. Le Goff explique cela, hypothétiquement, par la présence dans l'urine d'une substance faiblement réductrice, dont il n'a pu déterminer la nature.

plète et les urines avoir leur coloration normale ; ceci n'implique en rien un état fonctionnel défectueux de l'organe.

Chez les sujets à urines acides normales, il y a toujours une certaine quantité de bleu qui passe à l'état de chromogène incolore. On le met en évidence par le chauffage de l'urine avec quelques gouttes d'une solution d'acide acétique. La teinte du liquide se fonce; cette augmentation de coloration mesure la quantité de bleu réduite dans l'économie.

Sous quelle influence se fait cette réduction? Les tissus les moins oxydés prennent au bleu son oxygène ; mais quels sont ces tissus? Le foie ne joue-t-il pas sur ce produit des actions multiples de réduction, de fixation, comme il les exerce sur beaucoup de substances? Y a-t-il un rapport entre les formules de nutrition normale ou ralentie, et la masse de bleu décolorée?

Dans les bradytrophies, cette réduction s'opère-t-elle ou non?

La solution de la plupart de ces questions est encore à trouver, mais est possible, car le bleu proprement dit et le chromogène de réduction peuvent être dosés à part. Le Goff a déjà montré que le sang est doué d'un pouvoir réducteur assez considérable pour le bleu de méthylène. 20 mmc. de sang provenant d'un sujet sain, non diabétique, réduisent toujours plus d'un centimètre cube de bleu en solution à 1/5000, en présence de la potasse.

Les procédés de dosage ne manquent pas (1); malheureuse-

---

(1) Le plus simple, mais aussi le plus approximatif, consiste à comparer l'échantillon d'urine à titrer à une gamme de 10 tubes, contenant une quantité connue de bleu et formant une gamme ascendante de couleurs. L'évaluation se fait ainsi à 5 0/0 près. Le plus gros inconvénient vient de ce que l'urine, après l'injection de bleu, n'est pas bleue, mais plutôt verte, et qu'il est délicat de la comparer à des solutions aqueuses franchement bleues.

ment ils sont tous un peu compliqués et ne pourront jamais entrer dans la clinique courante. Du reste, l'appréciation quantitative du bleu éliminé n'est pas d'une importance majeure pour ce qui nous occupe, car elle n'est point liée dans un rapport défini avec la perméabilité rénale.

Voici une autre méthode facile et sûre (Albert Scheurer). Le principe en est de décolorer le bleu de méthylène au moyen d'un sel d'étain. Une solution de bleu de méthylène à 0 gr. 4 pour 1,000 demande, pour se décolorer, 250 cc. d'une solution de protochlorure d'étain à 0,5 pour 1,000. On verse, au moyen d'une burette graduée, le sel d'étain dans l'urine à doser, jusqu'à ce qu'elle se décolore complètement. Une simple proportion donne alors la quantité de bleu renfermée dans cette urine.

Enfin, on peut employer un procédé dérivé de celui que M. Le Goff a fait connaître pour doser le sucre dans l'urine, au moyen du bleu de méthylène. On extrait la matière colorante par le chloroforme, on évapore le chloroforme et on redissout dans l'eau distillée. Après addition, à cette solution, de potasse à 5 0/0, dans la proportion de 1 p. 5, on verse, goutte à goutte, une solution de glycose titrée à 1 0/00.

La réduction qui s'opère dans ces conditions décolore peu à peu le bleu. Quand la décoloration est complète, on a, par une simple proportion, la quantité de bleu.

TECHNIQUE DU PROCÉDÉ

Le moyen le plus simple pour faire l'épreuve du bleu serait évidemment de le donner en ingestion. Mais, comme nous le verrons dans un paragraphe ultérieur, l'absorption du bleu par le tube digestif et sa décomposition dans le milieu intestinal apportent des éléments d'erreur trop importants pour permettre l'utilisation de ce procédé.

Lorsque le bleu est injecté sous la peau, on peut considérer que le moment de son arrivée au rein est sensiblement constant chez tous les sujets (1), en sorte que, s'il y a un retard dans l'élimination, il doit être imputé exclusivement au rein. En effet, si on injecte à un sujet normal, une solution d'iodure de potassium qui s'élimine par plusieurs glandes à la fois, cette substance arrive dans l'urine en même temps que dans la salive. Mais si le sujet a les reins malades, on décèle ce sel dans la salive, alors qu'il n'est pas encore dans l'urine.

De telle sorte que la vitesse d'absorption au niveau du tissu cellulaire sous-cutané et la durée du transport au rein étant fixes, le problème se limite à connaître le temps de filtration dans les reins.

La solution est à 5 0/0, de telle façon qu'une seringue de

---

(1) Même chez les albuminuriques œdémateux, chez les cardiaques, chez les cachectiques, le bleu est absorbé avec la même vitesse et présenté au rein dans le même laps de temps. (Voir p. 93).

Pravaz contient 0,05 centigr. de bleu. C'est la solution normale qu'il ne faut pas dépasser.

Au lendemain de la première publication d'Achard, et confiant dans les doses indiquées par tous les journaux, nous fîmes sur nous-même et sur quelques malades des injections de bleu à 0,10 centigr. Mal nous en valut, car nous eûmes tous de la rougeur, du gonflement douloureux, et, quelques-uns, des abcès. Abcès plutôt sphacéliques que septiques, et dus bien certainement à l'action nécrosante du bleu sur les tissus.

Nous eussions peut-être évité ces légères complications si, au lieu d'injecter dans le tissu cellulaire de la cuisse, nous avions fait l'injection dans le gras de la fesse, à une certaine profondeur. C'est le lieu d'élection ; en cet endroit il n'y a point de douleur et point de noyaux d'induration consécutifs.

Avant l'expérience, on fait pisser le malade pour que le bleu, en arrivant dans la vessie, ne se dilue pas dans l'urine préexistante. Puis on règle les mictions, d'abord toutes les demi-heures, ensuite toutes les heures. On voit alors l'urine prendre des teintes de plus en plus foncées depuis le bleu le plus léger jusqu'au bleu le plus intense, puis décroissantes.

Nous avons tort de dire que l'urine prend une teinte bleue, c'est plutôt verte qu'il faudrait dire. Ce virage du bleu au vert tient à une modification subie dans l'organisme, car si on mélange du bleu à l'urine *in vitro* elle prend une coloration franchement bleue.

Dans les premières mictions colorées on peut avoir de la peine à distinguer la teinte verte, surtout si l'urine est abondante. On la met facilement en évidence en y ajoutant un peu de chloroforme, qui se dépose bientôt et entraîne les particules colorées. Si cette épreuve ne suffit pas, on décante le chloroforme et on l'évapore dans une capsule en porcelaine : il reste au fond du vase une tache bleue.

Il est rare qu'on soit obligé de recourir à ce moyen compli-

qué, et, le plus souvent pour juger des moindres colorations, on n'a qu'à regarder l'urine sous une grande épaisseur, par exemple au-dessus du tube à essai qui la contient.

Nous n'avons jamais eu à expérimenter le bleu sur des malades atteints de grande polyurie, de 15 à 20 litres ; et il est possible que, dans ces cas, l'extrême dilution du bleu empêche sa facile appréciation et nécessite l'emploi des moyens sus-indiqués. Dans une seule observation, l'élimination fut normale malgré une polyurie de 6 à 8 litres.

Peut-être faut-il admettre que dans ces cas, étant donné le fonctionnement exagéré du rein, le bleu passe en plus grande quantité dans le même temps et ne subit pas une dilution plus forte que d'habitude.

RÉSULTATS DE L'INJECTION

Etude des modes d'élimination { normale. / retardée. / hâtive. / intermittente.

Définition de la perméabilité. — Un rein perméable est celui qui laisse passer, en même temps que l'eau urinaire, les corps organiques et inorganiques qui entrent dans la composition normale ou anormale de l'urine.

Il est illogique d'évaluer la perméabilité du rein par l'abondance plus ou moins grande de l'urine : c'est la composition et non la quantité des urines qui importe. Raisonner ainsi serait vouloir faire de tous les polyuriques des sujets à perméabilité augmentée, et de tous les oliguriques, des sujets à perméabilité diminuée ; tandis qu'en réalité « de deux reins ou de deux filtres, comme le dit excellemment Achard, n'est pas le plus perméable celui qui laisse passer le plus d'eau, mais celui qui laisse passer dans le temps le plus court la plus grande quantité d'une substance donnée. » L'homme sain urine de 12 à 1500 grammes ; le brightique scléreux urine environ 3 litres ; dira-t-on que la fonction urinaire s'accomplit mieux chez le second que chez le premier? Malgré ses 3 litres d'eau urinaire, c'est le brightique qui retient dans son économie les toxines qu'elle fabrique, qui marche, à petits pas, par auto-intoxication progressive, vers la grande urémie.

Bien que toutes les substances ne traversent pas le rein avec la même facilité, on peut avoir une notion à peu près exacte sur le degré de perméabilité de cet organe, par le temps que met à le traverser une solution colorée quelconque.

Ces prémisses une fois posées et acceptées, étudions les diverses modalités de l'élimination du bleu selon l'état fonctionnel des reins.

Il est bien évident que s'il fallait tenir compte des petites particularités individuelles de l'élimination du bleu, chaque sujet aurait une courbe spéciale de coloration urinaire. On ne saurait trouver deux courbes absolument superposables, et c'est à l'infini qu'on multiplierait les formes, si on ne les schématisait un peu.

Même en ne considérant que les sujets normaux, on voit les uns commencer à avoir des mictions colorées au bout d'une demi-heure, les autres au bout de trois quarts d'heure ; certaines urines physiologiques ont une intensité de coloration très grande au bout de la première heure, d'autres ne sont franchement bleues que deux heures après l'injection.

Pour toutes ces raisons et pour rendre l'épreuve diagnostique simple et profitable en clinique, nous avons décrit seulement quatre types d'élimination : normale, retardée, hâtive, intermittente.

I. Élimination normale

Elle correspond au type physiologique : le bleu apparaît dans les urines, l'heure qui suit l'injection. La coloration débute quelquefois, le plus souvent même, au bout de la première demi-heure ; d'autres fois apparaît au bout de trois quarts d'heure seulement ; mais elle est toujours sensible dans le courant de la première heure.

C'est là le point important à retenir. **Sans doute, la forme,**

la durée, la quantité de l'élimination sont intéressantes à étudier ; mais le temps que met le bleu à traverser le rein est la chose fondamentale, le pivot de la question.

La **forme** de l'élimination affecte un type continu cyclique. Après les teintes légères de la première heure, la coloration devient franche, intense ; au bout de deux à trois heures, elle atteint son maximum, qu'elle garde jusqu'à la quatrième ou la cinquième heure. A partir de ce moment, la gamme des teintes décroissantes commence et se prolonge insensiblement jusque vers la 48e, la 60e, la 72e heure.

La **durée** de la coloration n'a rien de fixe ; elle varie normalement, selon les sujets, dans d'assez grandes proportions. En moyenne, elle est de deux à trois jours.

La **quantité** de bleu éliminée est toujours moindre que la quantité introduite dans l'économie ; elle est en rapport inverse avec la masse de chromogène qui passe dans les urines.

Nous rappelons que dans les conditions physiologiques, une certaine partie du bleu se transforme dans l'organisme en une substance incolore, en leuco-dérivé, susceptible de régénérer le bleu par l'ébullition en présence de l'acide acétique.

L'élimination du chromogène est connue quant à son mode, sa durée, sa quantité ; mais les lois qui font varier ces divers éléments sont encore loin d'être établies d'une façon certaine.

Normalement, le chromogène suit l'échelle ascendante et descendante d'excrétion du bleu. Il commence et finit de paraître dans les urines avec ce dernier; leurs courbes sont parallèles. On ne sait pas encore si, quand, par suite de l'alcalinité des urines par exemple, le bleu vient à manquer, dans les délais normaux, si le chromogène peut pareillement fournir les données principales du diagnostic.

II. Élimination retardée

Quand l'urine ne prend pas sa teinte bleue dès la première heure, on peut assurer qu'il existe un trouble dans l'état fonctionnel des reins.

Cette formule simple, une fois donnée, nous devons entrer dans le détail des faits.

Tout d'abord, l'urine, incolore en apparence, peut contenir du pigment chromogène ; aussi faut-il toujours s'assurer de la présence ou de l'absence de cette matière par les moyens appropriés. Les cas dans lesquels le passage du bleu est seul retardé, le chromogène passant en temps normal, *paraissent* correspondre à des troubles rénaux peu graves, simples troubles fonctionnels au cours d'une infection aiguë ou prélude d'une maladie véritable des reins. Pour que ce phénomène de dissociation ait toute sa valeur diagnostique, il faut, bien entendu, que les urines soient acides ; on sait, en effet, que le bleu se décolore chez tous les sujets à humeurs alcalines, quelle que soit leur perméabilité rénale.

Chez un sujet, Achard et Castaigne disent avoir suivi les progrès de l'altération rénale au moyen des réactions colorées de l'urine. « Au début, perméabilité tout à fait normale, puis perméabilité diminuée pour le bleu, mais conservée pour le chromogène, tandis qu'apparaissent l'indican et l'albuminurie ; enfin perméabilité diminuée non-seulement pour le bleu, mais pour le chromogène ». Il s'agissait d'une néphrite installée pendant une pneumonie.

Le retard de la coloration des urines est plus ou moins grand selon l'état pathologique du rein, et mesure en quelque sorte l'étendue des lésions de cet organe. Il peut aller de une

à trois ou quatre heures. On avait prétendu que certains malades gardaient le bleu injecté sans en éliminer la moindre trace ; cela tient à ce qu'au début on ignorait les deux formes possibles d'élimination de cette substance et qu'on avait négligé de rechercher le chromogène dans les urines incolores.

Outre le retard dans le moment d'apparition, il existe encore d'autres indices d'imperméabilité.

La longueur de la période d'élimination est d'autant plus grande que le rein est moins perméable. Cela se comprend aisément : moins il passe de bleu à la fois, plus le rein met de temps à en débarrasser l'organisme.

On doit considérer comme anormale une élimination qui se prolonge au-delà du troisième jour. C'est, toutefois, un signe moins important d'obstruction rénale que le retard signalé plus haut.

Le maximum de coloration, au lieu de se produire vers la 2e ou la 3e heure, comme chez les sujets normaux, est reporté plus loin, est moins sensible, souvent même n'existe pas. La courbe d'élimination ne présente pas de dôme à son début, elle est aplatie.

Ainsi donc, retard de la première miction colorée, persistance plus grande de la coloration urinaire, courbe d'élimination plus ou moins aplatie : tels sont les caractères imprimés à l'épreuve du bleu par les néphrites interstitielles. De ces trois caractères, le premier est le principal.

III. — Elimination hative

C'est le mode d'élimination des néphrites aiguës épithéliales. Bard a eu le mérite de montrer, avec l'arme nouvelle que lui fournit l'épreuve du bleu, qu'il fallait plus que jamais distin-

guer, au point de vue de l'obstacle apporté à la perméabilité rénale, entre les néphrites épithéliales et les néphrites interstitielles. Les premières exagèrent la perméabilité, les secondes l'entravent. « Au dualisme anatomique correspond un dualisme fonctionnel. »

Dans les néphrites épithéliales aiguës, le bleu passe dans les urines au bout d'une demi-heure ; c'est ce que Bard appelle élimination précoce, hâtive. Sans vouloir faire à cet auteur une querelle de mots, nous ne croyons pas que cette appellation soit juste et doive être conservée. Normalement, sans aucun artifice, sans qu'on recueille les urines par la sonde toutes les cinq minutes pour éviter la dilution du bleu, sans recourir au chloroforme pour entraîner la matière colorante, la coloration bleue est apparente une demi-heure après l'injection. Les choses se passent comme dans les néphrites épithéliales. Il n'est donc pas juste de dire, à moins qu'on ne veuille forcer la note, que dans les néphrites aiguës la perméabilité est exagérée ; on doit dire qu'elle est normale, ce qui est déjà en contradiction formelle avec les doctrines classiques.

IV. — Elimination intermittente.

Tous les auteurs qui ont expérimenté le bleu de méthylène en vue du diagnostic, ont été frappés de ce fait que la coloration bleue des urines est, dans certains cas, intermittente. Au lieu d'une élimination régulièrement croissante, puis décroissante, se produisent des alternances d'urines bleues ou jaunes ; à des périodes d'arrêt succèdent des retours d'élimination. Le débit est discontinu au lieu d'être continu. Cette périodicité n'affecte aucun type régulier.

A voir les choses étroitement, on pourrait penser que ces éliminations à débit intermittent correspondent à des alterna-

tives d'ouverture et de fermeture du rein ; mais il est plus logique d'admettre que la fonction urinaire est soumise aux mêmes oscillations que tout acte biologique. Rien dans l'organisme ne s'accomplit selon une précision, une régularité rigoureuses, pour la seule raison que rien de vital n'est soumis à une loi fixe, immuable. La température oscille du matin au soir, l'urée varie selon les moments de la journée, l'acidité urinaire n'est pas la même après et avant le repas. Le rein suit la loi générale, il élimine le bleu comme l'urée avec quelques à-coups.

Cependant, comme ce mode d'élimination ne se rencontre qu'exceptionnellement, il est bon de se demander quelles sont les lois qui le régissent, s'il est sous la dépendance d'une condition anormale de l'économie tout entière, ou encore s'il est consécutif à un trouble rénal ou urinaire.

a) Il y a peut-être un rapport entre la formule des mutations nutritives, des oxydations de l'économie et la masse du bleu réduite (1). C'est une hypothèse qui a reçu déjà quelques vérifications : le sang jouit normalement d'un pouvoir réducteur notable sur le bleu (Le Goff).

Chauffard, ayant remarqué dans trois cas d'ictère infectieux cette forme intermittente de l'élimination, sans prétendre que ce mode d'élimination soit exclusivement le fait des hépatiques, croit que le foie joue un grand rôle dans les mutations que subit le bleu dans l'organisme. Le rein, comme le dit Chauffard, n'est pas tout dans la sécrétion rénale ; un acte physiologique aussi complexe est uni par des liens de solidarité aux fonctions des autres grands organes de l'économie ; il y a là des dépendances réciproques.

---

(1) Il reste entendu que si le bleu ne passe pas en nature dans les urines, il y passe sous la forme de chromogène incolore, forme de réduction.

b) Le rein peut, dans une très faible mesure, grâce à ses oscillations fonctionnelles transformer le type d'élimination de continu en discontinu.

c) La réaction de l'urine joue un rôle extrêmement important dans la forme d'excrétion du bleu. L'alcalinité momentanée physiologique qui suit l'ingestion de certaines substances, l'alcalinité pathologique due à la fermentation ammoniacale peuvent faire que telle urine bleue, quand elle est acide, devient incolore, chez le même sujet, quand elle affecte cette réaction alcaline (1).

Nous avons fait sur nous-même l'expérience suivante, qui est aussi simple que démonstrative à cet égard. Nous avons absorbé un cachet de 0,10 centigr. de bleu : une heure et demie après, notre urine était d'un beau bleu, sa réaction acide. A ce moment, ingestion de 20 gr. de bicarbonate de soude : deux heures après, urine incolore et très alcaline. Tant qu'a

---

(1) Ce chapitre était écrit depuis longtemps, quand Linossier a communiqué à la Société de biologie (19 mars 1898), une note sur l'influence de la réaction de l'urine sur l'élimination du bleu de méthylène. Cet auteur déclare que, dans certains cas, la transformation du bleu en chromogène est tout à fait indépendante de la perméabilité rénale, et a simplement pour cause la réaction de l'urine. Toutes les fois que l'urine est alcaline, le bleu s'élimine à l'état de chromogène, et cela quelle que soit la cause de l'alcalinité. Il l'a observé chez un sujet buvant de l'eau minérale alcaline à ses repas, chez un malade atteint de sténose cancéreuse du pylore et dont les lavages quotidiens à l'eau de Vichy avaient alcalinisé l'urine, chez un hyperchlorhydrique qui présentait de l'alcalinité urinaire quelque temps après le repas. Chez ce dernier, le bleu s'éliminait normalement pendant les période d'acidité urinaire ; il ne passait plus que du chromogène quand la réaction devenait alcaline. **De ce fait il peut résulter dans certains cas une apparence de non-élimination ou d'élimination diminuée, dans d'autres, d'élimination intermittente.**

duré cette alcalinité, à peu près 15 heures, les urines n'ont pas contenu la moindre trace de bleu ; le chromogène seul s'éliminait. A mesure que la réaction acide s'est montrée et est devenue plus franche, la coloration bleue est revenue de plus en plus intense.

Où se fait cette décoloration du bleu ? Dans les liquides de l'économie ou au niveau du rein ? Il est probable que c'est plus dans le sang que dans le rein ; ce qui décolore le bleu, ce n'est point l'épithélium rénal, c'est l'alcalinité trop grande des liquides circulants, dont l'alcalinité urinaire n'est qu'une conséquence.

Ainsi donc, pour conclure, l'élimination intermittente peut, jusqu'à preuve du contraire, être fonction d'une nutrition viciée, d'un trouble rénal ou hépatique ; mais elle est surtout sous la dépendance de la réaction alcaline intermittente de l'urine. Les absences périodiques de coloration correspondent aux périodes d'alcalinité, pendant lesquelles le chromogène incolore passe seul dans les urines.

APPLICATION DES DONNÉES PRÉCÉDENTES A LA CLINIQUE

LEUR VALEUR DIAGNOSTIQUE EN MÉDECINE, EN CHIRURGIE, EN OBSTÉTRIQUE

Observations sur lesquelles elle repose

I. — EN MÉDECINE

Nous nous proposons, dans ce chapitre, d'envisager successivement les diverses maladies où l'épreuve du bleu a été mise en œuvre, d'examiner les services qu'on peut en attendre, et de résumer les observations sur lesquelles s'appuient nos dires.

Mais, avant d'entrer dans la partie pathologique de cette longue étude, il est indispensable de montrer sur quelles données est basé le type de l'élimination physiologique du bleu.

a) PERMÉABILITÉ PHYSIOLOGIQUE

Nous avons étudié ce point capital sur douze sujets normaux, dont voici les observations succinctes :

OBSERVATION PREMIÈRE. — G... M., étudiant en médecine, 26 ans. Rougeole ; typhoïdette ; quelques accidents infectieux urinaires à 18 ans. Bonne santé habituelle. Ni albumine, ni sucre dans les urines.

10 mai 1897. — Injection de 0,10 centigr. de bleu dans le tissu cellulaire de la cuisse. Demi-heure après, légères traces de bleu dans les urines, traces qui deviennent plus apparentes en agitant l'urine avec quelques gouttes de chloroforme.

Une heure et demie après, coloration intense.

Deux heures et demie après, coloration très intense, qui dure jusqu'à la quatrième heure.

Vingt-quatre heures après, coloration encore très sensible.

Quarante-huit heures après, les urines sont encore colorées.

Soixante heures après, fin de la coloration.

Il s'est formé, dans la cuisse, aussitôt après l'injection, une tuméfaction douloureuse qui a duré plusieurs jours. Ce gonflement, que nous avons évité dans les séries d'expériences ultérieures, tenait à deux raisons : 1° à la dose de bleu injectée, 0,10 centigr. au lieu de 0,05 ; 2° au peu de profondeur de l'injection.

20 mai. — Nouvelle injection de 0,05 centigr. d'un nouveau bleu, dans les masses musculaires de la cuisse. Sans autre raison que le changement de marque de la matière colorante, la teinte bleue ne s'est jamais montrée dans les urines.

Résumé. — L'élimination commence une demi-heure après l'injection ; le maximum se produit deux heures après, la fin soixante heures après.

Observation II. — Henri ... infirmier, 40 ans. 0,10 centigr. en injection dans le tissu cellulaire de la cuisse. Rien d'anormal dans les urines, aucun symptôme rénal.

Apparition au bout d'une demi-heure. Maximum deux heures et demie après. Durée de l'élimination : soixante heures.

Enflure assez étendue de la cuisse.

Observation III. — Jules ... infirmier, 35 ans. Aucune tare, rien de particulier dans les urines. 0,10 centigr. de bleu en injection.

L'élimination du bleu commence une demi-heure après ; le

maximum a lieu dans la deuxième heure. La coloration se prolonge pendant soixante-douze heures.

Enflure et douleur le long de la cuisse jusqu'au genou.

Observation IV. — Ernest ... 28 ans, cultivateur, en convalescence d'une pleurésie aiguë. Rien dans les urines.

Injection sous-cutanée de 0,10 centigr.

Demi-heure après, apparition du bleu.

Une heure et demie après, teinte très intense.

Le maximum de coloration a duré, chez ce sujet, une douzaine d'heures. La teinte bleue a persisté pendant soixante heures.

Malheureusement, nous donnâmes, quelques heures après la piqûre qu'il avait acceptée bénévolement, une permission à cet homme. Mal lui en valut. Un abcès se forma à la face externe de la cuisse, que nous fûmes obligé d'ouvrir.

Observation V. — X..., soldat au 2e génie, en convalescence d'une angine pultacée bénigne. Son urine ne renferme pas d'albumine, mais il se plaint de légères douleurs de reins.

Injection de 0,10 centigr. à une heure et demie du soir.

A 2 heures, coloration imperceptible, qu'on parvient cependant à déceler plus nettement avec le chloroforme. C'est le seul de nos sujets bien portants pour lequel nous ayons eu besoin de recourir au chloroforme pour mettre la teinte bleue en évidence.

A 3 heures, coloration franche.

A 4 heures, coloration très intense, maxima.

Durée de l'élimination : soixante heures.

Observation VI. — X..., soldat au 2e génie, en convalescence d'une angine catarrhale. Pas d'antécédents morbides. Rien dans les urines. Injection de 0,10 centigr. dans le tissu cellulaire de la cuisse, à une heure et demie du soir.

A 2 heures, coloration nette.

A 2 heures 1/2, coloration intense.

A 3 heures 1/2, coloration très intense, maxima.

Persistance : soixante-douze heures.

Observation VII. — X..., soldat au 13e chasseurs, en traitement pour une fracture de jambe. Pas d'albumine dans les urines. Injection de 0,10 centigr. Apparition au bout de la première demi-heure. Maximum à la deuxième heure. Persistance : soixante heures.

Observation VIII. — X..., soldat au 2e génie, en traitement pour une adénite cervicale bacillaire. Pas d'albumine dans les urines. Demi-heure après l'injection, la coloration commence, devient maxima à la fin de la deuxième heure et finit environ à la soixantième heure.

Observation IX. — X..., militaire. Phlegmon du genou. Rien dans les antécédents, rien dans les urines. L'apparition du bleu survient une demi-heure après l'injection ; la teinte persiste pendant quatre jours.

Observation X. — X..., soldat au 2e génie. Coup de pied de cheval. Rien d'anormal dans ses urines. La teinte bleue se montre à la fin de la première demi-heure, elle finit quarante-huit heures après.

Observation XI. — M..., étudiant en médecine. Sans autres antécédents qu'une vieille chaudepisse.

Injection à une heure et demie de 0,05 centigr. dans l'épaisseur des muscles fessiers.

A 2 heures, coloration faible.

A 2 heures 1/2, coloration plus accentuée.

A 3 heures, coloration nette, mais pâle.

A 4 heures, le maximum ne s'est pas encore produit.

A 5 heures, teinte plus intense, maxima.

Cessation de la coloration deux jours après.

Observation XII. — Arch..., étudiant en médecine. Sujet sain. Sans éléments anormaux dans l'urine.

0,05 centigr. en injection dans le gras de la fesse.

Demi-heure après, coloration faible, mais appréciable.

Une heure après, coloration nette.

Deux heures après, maximum.

Trois jours de coloration.

Chez ces deux sujets, comme chez ceux dont les observations suivent, la piqûre n'a déterminé aucun phénomène local douloureux.

Nous avons tenu à recueillir un nombre suffisant d'éliminations normales, parce que les auteurs, confiants dans les résultats obtenus avant eux, ont presque entièrement négligé cette question principale. Achard et Castaigne, avec des piqûres de 0,05 centigr. de bleu, ont observé l'élimination au bout de la première demi-heure ; Bard a obtenu le même résultat, Dériaud également. Un seul auteur, Bourg, a noté le début seulement une heure après l'injection dans les deux cas qu'il a expérimentés.

Pour notre part, dans la grande majorité des cas (1), la coloration bleue était appréciable 30 minutes après l'injection, à l'œil nu, sans le secours d'aucun artifice. Nous sommes donc autorisé à dire que le début de l'élimination apparente se trouve compris dans la 2^{me} demi-heure qui suit l'injection.

C'est à dessein que nous ne précisons pas davantage ce moment ; c'est pour laisser à l'épreuve du bleu sa facilité d'exécution et d'appréciation. Elle n'a de chance de vivre que si on ne la complique point, si on n'en fait pas une question d'horlogerie fine. La marge est grande : 30 minutes est le minimum, 60 minutes est le grand maximum ; passé ce temps, l'élimination cesse d'être normale.

---

(1) Avec quelques-uns, en effet, il fallait recourir au chloroforme. Aussi me semblerait-il préférable de recueillir les urines seulement au bout de trois-quarts d'heure ; à ce moment, le bleu est toujours facile à voir.

Pour donner à cette conclusion toute la certitude désirable, il fallait le contrôle nécropsique. Il nous vient d'Achard et Castaigne (1).

Trois fois, ces auteurs ont pu constater l'intégrité histologique de reins qui avaient montré une perméabilité normale.

Cependant, chez quatre sujets, on pouvait croire cliniquement à l'existence de lésions rénales, et l'élimination normale était venue donner un démenti à ce diagnostic. Ces observations méritent d'être discutées.

L'un de ces malades était un cardiaque à sa première attaque d'asystolie, dont l'urine renferma, pendant les 15 jours qu'il est resté à l'hôpital, 1 à 6 grammes d'albumine quotidiennement ; pour expliquer l'intégrité de la perméabilité rénale indiquée par l'épreuve du bleu, on peut se demander si cette albuminurie n'était pas la conséquence d'une lésion limitée, d'un infarctus, par exemple, qui laissait intacte la plus grande partie du parenchyme rénal ; on peut encore se demander si elle n'était pas due à un simple trouble circulatoire sans modification fonctionnelle des éléments rénaux, car ces auteurs ont vu, chez un autre cardiaque, la perméabilité, reconnue normale en dehors de toute asystolie, ne subir aucune modification au cours d'une poussée d'asystolie avec albuminurie (1 gr. 50).

Le second malade était un emphysémateux présentant plusieurs petits signes de brightisme (athérome artériel, doigt mort, cryesthésie, crampes) sans albuminurie ; mais ces petits signes sont sous la dépendance des lésions artérielles qui s'associent le plus souvent à la néphrite interstitielle ; on conçoit donc qu'ils puissent exister sans altération des reins.

---

(1) Achard et Castaigne, *Société méd. des hôp.*, n° 17, 7 mai 1897.

Cette conception a du reste été vérifiée dans le troisième fait. Il s'agissait aussi d'un emphysémateux éprouvant des fourmillements, des crampes, la sensation du doigt mort, de la polyurie et de la pollakyurie, sans albuminurie. Or, malgré des lésions artérielles très prononcées, notamment sur l'aorte, le rein n'était le siège d'aucune lésion histologique, ce qui expliquait parfaitement le résultat de l'épreuve du bleu.

Le quatrième cas est celui d'un tuberculeux albuminurique. L'autopsie a établi l'intégrité du rein.

Les observations rapportées ultérieurement par ces auteurs à la Société médicale des hôpitaux confirment pleinement les premiers résultats.

Une première catégorie comprend 25 sujets, chez qui l'élimination du bleu a été normale, c'est-à-dire a débuté au cours de la première heure. Dans 17 de ces cas, les malades ne présentaient aucun indice de lésions rénales, et trois fois, d'ailleurs, l'absence de néphrite a pu être vérifiée à l'autopsie. Chez les huit autres malades, on pouvait songer à la possibilité d'une altération rénale. En effet, deux de ces malades étaient atteints de cystite, due chez l'un d'eux au bacille tuberculeux, et chez l'autre à ce même bacille associé à des microbes pyogènes : la perméabilité normale du rein à l'égard du bleu a permis de conclure à l'absence de néphrite. Dans les six autres cas, il y avait de l'albumine, notamment chez un cardiaque asystolique, chez un pneumonique et chez une femme enceinte. L'existence de néphrite a été rejetée chez tous ces malades, de par l'épreuve du bleu, et deux autopsies, celle du pneumonique et celle d'un tuberculeux, ont confirmé l'exactitude de cette manière de voir.

En résumé, et pour conclure, nous pouvons dire, avec Achard, que les sujets éliminant leur bleu dans le cours de la première heure n'offrent pas de lésions rénales.

Des malades peuvent avoir de l'albuminurie et présenter une élimination régulière ; cela indique seulement qu'un certain degré d'albuminurie est compatible avec une suffisance fonctionnelle des reins, mais n'infirme en rien la conclusion générale. La seule autopsie qui ait été faite d'un cas pareil a permis de constater l'absence de lésions histologiques des reins.

b) Perméabilité dans les néphrites

Nécessité de distinguer, au moins au point de vue fonctionnel, les néphrites épithéliales des néphrites interstitielles. L'unité lésionnelle est un dogme fondamental, à l'heure actuelle, dans l'histoire des néphrites. On admet communément que toutes les inflammations du rein portent d'une façon plus ou moins intensive sur les divers éléments parenchymateux et interstitiels de cet organe. De cette conception anatomique uniciste découle forcément la notion d'imperméabilité, de défaut d'épuration commun aux diverses variétés de néphrites.

Nous n'attaquons point les doctrines anatomiques pour une simple raison d'incompétence ; mais nous pensons qu'au point de vue fonctionnel, une distinction s'impose entre la néphrite épithéliale et la néphrite interstitielle. Nos expériences et celle de nombreux auteurs nous permettent d'affirmer que toutes les néphrites ne se comportent pas de la même façon vis-à-vis de la dépuration urinaire. L'élimination est entravée par les néphrites interstitielles, elle est normale ou exagérée dans les néphrites épithéliales. Et la justification de cette façon de penser, nous la trouvons : 1° dans les observations, avec autopsie, de néphrites épithéliales où la perméabilité a été reconnue normale ; 2° dans la toxicité urinaire normale ou diminuée des malades qui en sont porteurs ; 3° dans l'état de toxicité encore normale du sang de ces mêmes sujets. Nous suivrons, dans cette démons-

hrites
liales.

tration, l'exposé magistral qui en a été fait par Bard (1) et Bonnet dans les *Archives générales de médecine*.

1° La perméabilité est normale dans les néphrites épithéliales.—Si les observations de néphrites à perméabilité normale se sont multipliées depuis l'avènement du procédé d'Achard, cela ne veut point dire qu'il n'en existait pas auparavant. Les auteurs avaient parfaitement vu que c'était surtout en présence des néphrites interstitielles qu'il fallait se méfier de l'intoxication médicamenteuse ; ils avaient constaté, en étudiant l'élimination de certaines substances, telles que l'iodure, le bromure, l'acide salicylique, qu'elles passaient plus rapidement dans les urines de certains rénaux ; mais, sur la foi de Bouchard, qui « induisait de la néphrite interstitielle aux autres lésions rénales », ils considéraient ces malades comme faisant exception à la règle, ou bien concluaient à l'absence de lésions importantes des reins. Si on n'avait, dès l'abord, rejeté du cadre des néphrites les cas à perméabilité normale, ces exceptions formeraient déjà un groupe important.

Il a bien fallu se rendre à l'évidence depuis qu'on a un moyen facile d'apprécier l'état du filtre rénal, et accepter comme certaine l'existence de néphrites aiguës sans obstruction de ce filtre.

Bard a ouvert le feu, en publiant, quelques jours après la note d'Achard à la *Société médicale des Hôpitaux*, un cas retentissant de néphrite épithéliale typique à perméabilité augmentée. Dans ce cas, la coloration des urines était déjà très

---

(1) Bard. — De l'excès de perméabilité du rein dans les néphrites épithéliales (*Gaz. hebdomad. de méd.*, 1897, p. 494) ; Recherches et considérations cliniques sur les différences de perméabilité rénale dans les diverses espèces de néphrites (*Archives génér. de Médec.*, février-mars-avril 1898).

intense une demi-heure après l'injection de bleu ; elle a atteint son maximum en une heure et demie, pour cesser 30 heures après l'injection.

Les cinq observations qu'il rapporte dans son mémoire sont calquées sur celle-là. Deux d'entre elles, suivies d'autopsie, méritent d'être brièvement analysées.

Observation XIII (*du mémoire de Bard*). — Homme de 31 ans, entre le 11 juin 1897. Il y a quinze jours, œdème de la face et des membres inférieurs, blanc, mou. Ascite. Le cœur n'est pas hypertrophié ; pas de galop. Dépôt urinaire très abondant et très caractéristique. Nombreux cylindres granuleux, colloïdes, quelques rares cylindres hyalins. Les urines ont contenu constamment beaucoup d'albumine. A l'autopsie, le 6 juillet 1897, néphrite épithéliale sans atrophie secondaire. Deux explorations par le bleu ont été faites. Dans la première, le bleu apparaît un peu après une demi-heure ; le maximum est précoce, l'élimination dure 48 heures. Dans la deuxième, le bleu apparaît au bout de 25 minutes ; le maximum est atteint en moins de trois heures, l'élimination dure au delà de soixante heures. La coloration générale a été très foncée. En somme, perméabilité augmentée pour le bleu. L'expérience faite avec l'iodure montre une perméabilité sensiblement normale pour cette substance.

Observ. XVI (*du mémoire de Bard*). — Homme de 20 ans, entré le 27 octobre 1897. Il y a six jours, faiblesse, essoufflement, diminution de la quantité des urines ; il y a quatre jours, apparition d'œdème d'emblée généralisé, céphalée, vomissements. A l'entrée, teint pâle ; œdème blanc des jambes, des bourses et de la face. Contractions cardiaques énergiques, pouls tendu. Les radiales ne sont pas athéromateuses.

L'œdème augmente progressivement, et le malade meurt le 24 novembre 1897. A l'autopsie, gros rein blanc, néphrite épithéliale.

Les urines (analyse du 28 octobre) contiennent de très nombreux cylindres de divers aspects. Volume, 1300. D., 1016. Urée, 18 gr. 50 par litre. Albumine, 10 gr.

Début de l'élimination, 25 min. après l'injection, maximum en une heure et demie, ce qui indique une perméabilité augmentée.

Lemoine (du Val-de-Grâce) publie (1) l'observation d'un malade atteint d'anasarque et d'accidents urémiques, n'urinant que 300 grammes dans les 24 heures, avec 4 grammes d'albumine par litre, chez qui le bleu se montra une heure après l'injection et persista 34 heures seulement dans les urines.

Achard et Castaigne signalent, dans leur deuxième communication, un cas d'élimination hâtive, et entrevoient la possibilité de le faire entrer dans la néphrite à perméabilité exagérée.

Les thèses de Deriaud (Obs. IX) **et de Bourg** (Obs. V, VI, VII) contiennent des faits identiques. Enfin, nous-même avons recueilli une observation de néphrite aiguë de nature grippale, qui rentre dans ce groupe et dont voici le résumé :

Observation XIII. — X..., soldat au 2me Génie (salle Martin-Tisson, n° 12), réalise, au cours d'une grippe, une néphrite aiguë. Comme symptômes rénaux, il offre simplement des œdèmes à peu près généralisés. La prostration et les douleurs vagues, les maux de tête paraissent relever plutôt de l'infection grippale. Son urine est peu abondante (750 grammes), d'apparence bouillon de bœuf ; elle contient des cylindres granuleux, 24 grammes d'albumine et 38 grammes d'urée par litre. La densité est de 1031.

Ces gros symptômes et cette albuminurie intense n'ont duré qu'une semaine environ. Puis, la quantité des urines est allée en augmentant, tandis que la densité diminuait, passant de 1031 à 1010 ; l'urée s'est maintenue au chiffre de 30 gr. en vingt-quatre heures ; l'albumine est descendue à 15, 6, 4 et 3 gr. dans la journée. Le coefficient urotoxique, recherché par M. Vedel, au moment de l'entrée du malade dans le service, est de 46 cc.

---

(1) *Gazette hebdom. de méd. et de chir.*, 1897, p. 565.

L'élimination du bleu a été normale comme rapidité ; sa durée a été très raccourcie, puisque vingt-quatre heures après l'injection on ne retrouve dans l'urine ni bleu, ni chromogène.

Ce qu'il y a de très remarquable dans cette observation, c'est le peu d'importance des phénomènes d'intoxication urinaire par rapport à l'albuminurie intense ; c'est encore l'excrétion tout à fait normale et même augmentée de l'urée ; c'est surtout le degré physiologique de toxicité urinaire, coïncidant avec l'ensemble des données précédentes et les complétant.

Dans des cas pareils où l'élimination des déchets et des poisons de l'organisme s'effectue dans les conditions communes, malgré une dose énorme d'albumine, on est bien obligé d'admettre une perméabilité rénale normale, sinon accrue. Quelle que soit l'explication qu'on adopte, qu'on admette dans ces cas une dyscrasie par déperdition, selon l'idée de Bard, ou qu'on remplace cette théorie par une hypothèse différente, le fait est patent et doit être pris en considération.

2° La toxicité urinaire est normale. — La recherche de la toxicité urinaire n'a de valeur certaine, au point de vue du diagnostic des lésions du rein, qu'autant qu'elle est faite comparativement à la toxicité du sérum. Le rein peut en effet sécréter des urines hypotoxiques ou hypertoxiques, pour deux motifs : ou bien parce que son fonctionnement est atteint, ou bien parce que le sang qu'il doit épurer est lui-même hypotoxique ou hypertoxique.

L'étude comparative du sang et de l'urine ne peut être érigée en méthode d'exploration de la perméabilité rénale, à cause de ses difficultés. Dans les quelques cas où cette recherche collatérale des toxicités respectives a été faite, les résultats ont montré que le rein est un filtre percé dans certaines de ses affections, bouché dans d'autres.

Pour n'en citer qu'un exemple, nous rappellerons le cas d'urémie grave publié dernièrement par Charrin, où le sérum

et les urines avaient leur coefficient normal de toxicité et où le bleu s'éliminait dès la première heure. Notre cas de néphrite aiguë, à toxicité normale, s'ajoute au cas de Charrin (1).

Enfin, n'est-ce pas une chose admise par tous les auteurs que le sucre passe avec plus ou moins de facilité à travers le rein suivant la lésion et l'état fonctionnel de celui-ci? Comment pourrait-on expliquer sans cela les hyperglycémies extraordinaires sans glycosurie abondante et les glycosuries sans hyperglycémie? Dans un cas, imperméabilité ; dans l'autre, perméabilité trop grande.

3° La toxicité du sérum est diminuée ou normale. — Sur 11 cas de néphrite, Dumarest (thèse de Lyon, 1897) a trouvé que le sérum était hypertoxique quatre fois, et hypotoxique sept fois. Les cas d'hypotoxicité se rapportent plutôt à des néphrites aiguës avec albumine et œdème, tandis que les cas d'hypertoxicité concernent des néphrites interstitielles anciennes sans albumine.

Ces résultats ont leur confirmation dans les études qui ont été faites de la densité du sang dans les néphrites. La densité augmente dans les néphrites interstitielles, où le sang reste encombré de ses déchets; elle s'abaisse dans les néphrites épithéliales, où le filtre insuffisant laisse passer même ses éléments normaux. (Hammerschlag, Lloyd Jones, Lyonnet (2), Ziemssen (3).

Cette argumentation, que nous avons essayé de faire aussi concise que complète, était indispensable pour apporter leur raison d'être à certains résultats, en apparence paradoxaux, de l'épreuve du bleu.

On ne prendra pas pour un insuccès, après cette discussion,

---

(1) Soc. de Biol. *in* Sem. méd. 1898, p. 103.

(2) Thèse de Lyon, 1892.

(3) Deutsch Archiv. für Klin. med., vol. 55.

l'élimination normale du bleu dans une urémie donnée (1), **puisqu'on voit que cette élimination peut aller avec des altérations épithéliales avancées des reins, et on ne chargera pas la méthode d'accusations injustifiées.**

Nous convenons, en terminant, **que l'épreuve du bleu ne peut guère servir à établir le diagnostic quand il s'agit de néphrite épithéliale. L'excès de perméabilité, quand il existe, n'est pas assez accusé pour être pratiquement différenciable de la perméabilité normale. Mais quand, le diagnostic clinique de néphrite une fois posé, on hésite entre l'altération épithéliale et l'inflammation interstitielle, l'exploration par le bleu reprend ses droits et peut trancher la question de nature.**

phrites
tes.

Les néphrites épithéliales, pas plus que les néphrites interstitielles, ne conservent, durant toute leur évolution, la pureté des lésions initiales. Les néphrites épithéliales peuvent se compliquer de sclérose interstitielle, de même que le tissu conjonctif hyperplasié des néphrites interstitielles peut arriver à étouffer les cellules épithéliales, jusque-là indemnes. Il convient de se demander ce que donne l'épreuve du bleu dans des cas pareils.

Il est de notion classique que le rein est composé de deux parties fonctionnellement distinctes : l'une, le glomérule, est un filtre par lequel passent l'eau et les sels très diffusibles ;

---

(1) Dans les urémies où l'élimination est normale, Bard invoque, pour expliquer les symptômes d'intoxication, une dyscrasie par déperdition. Les grands œdèmes sont en rapport avec cette dyscrasie et créent des symptômes, variables selon les points qu'ils envahissent, mais absolument indépendants d'une intoxication par défaut d'épuration urinaire. L'organisme, pour lutter contre la déperdition qui se fait au niveau des reins, emmagasine dans les tissus les matériaux nécessaires à sa nutrition ; la diminution de la quantité des urines est un phénomène de compensation de même ordre.

l'autre, l'épithélium strié des tubes contournés, est un appareil plus compliqué, qui prend dans le sang les substances de déchet (acide urique, urée, créatine) et les déverse dans le liquide de dilution venant du glomérule.

A cela, il faut ajouter que les substances étrangères introduites dans l'organisme ont aussi leur filtre d'élection : l'indigo (Heidenhain) s'élimine par les épithéliums des tubuli, le nitrate d'argent et les sels diffusibles par les glomérules (Liouville, Romer).

Connaissant ces principes physiologiques, on conçoit facilement qu'on puisse séparer, dans une étude expérimentale, ce qui est fonction glomérulaire de ce qui est fonction épithéliale. Le bleu de méthylène, substance colorante, suit la même voie que l'indigo ; il est l'élément révélateur de la fonction épithéliale. Au contraire, un sel très diffusible comme l'iodure de potassium, pourra fournir les éléments de l'exploration glomérulaire (1).

A la lumière de ces quelques propositions d'ordre physiologique, tout s'éclaire parfaitement.

Dans la néphrite interstitielle, la sclérose porte ses effets sur

---

(1) Les oscillations de la teinte bleue des urines trouvent leur explication dans l'activité plus ou moins grande des épithéliums sécréteurs du rein ; s'il s'agissait d'un phénomène de filtration pure et simple, la teinte serait toujours franchement cyclique, sans rémittences.

Une autre constatation vient à l'appui de cette manière de voir. Une substance qui filtre simplement au niveau du glomérule doit apparaître plus vite dans l'urine qu'une autre dont l'excrétion a besoin d'une action cellulaire ; c'est ce qui se produit pour l'iodure et pour le bleu. La première de ces substances passe aussitôt après l'injection dans les urines, la deuxième met au moins une demi-heure.

l'ensemble des deux filtres, l'élimination des deux substances doit être entravée. C'est, en effet, ce qui arrive.

Dans la néphrite épithéliale, le glomérule est simplement congestionné, tandis que les cellules des tubes contournés sont profondément altérées ; dès lors, l'élimination du bleu est exagérée, celle de l'iodure est normale.

« Dans les néphrites épithéliales avec atrophie secondaire, dit Bard, le filtre épithélial est encore forcé, et l'élimination accrue du bleu traduit cet excès de perméabilité. Mais, de plus, le filtre glomérulaire est oblitéré comme dans les néphrites interstitielles, et comme dans celles-ci l'iodure s'élimine avec lenteur. De même qu'il y a coïncidence de deux ordres opposés de lésions anatomiques, de même il y a simultanément deux déviations de la perméabilité en sens contraire ».

Enfin, il peut arriver que la sclérose ne respecte pas les tubes contournés et la perméabilité devient égale à celle des néphrites interstitielles primitives ; c'est même probablement un fait très fréquent dans l'histoire des néphrites épithéliales.

Les considérations que nous venons d'exposer ne sont point des hypothèses commodes, sans aucun fondement, destinées à expliquer les résultats observés.

On trouve, dans le mémoire de Bard, deux observations où le retard de l'iodure et l'avance du bleu ont permis de diagnostiquer la superposition de lésions scléreuses aux lésions épithéliales primitives.

Malgré la complexité de cette casuistique clinique, nous n'avons point encore l'explication raisonnable de tous les résultats obtenus, comme en témoigne l'observation suivante :

Observation XIV. — *Néphrite interstitielle chronique. Poussée aiguë. Urémie.* — Salle Fouquet, n° 4. Homme de 58 ans, arthritique, alcoolique endurci, scléreux multiple. Entre à l'hôpital pour une céphalée intense et de longue date, et pour un vertige apo-

plectiforme qui l'abat de temps à autre depuis quelques années. Il a de l'embarras de la parole, ses pupilles sont paresseuses, ses réflexes exagérés, un peu d'œdème aux chevilles. Les urines, peu abondantes, renferment 5 gr. d'albumine par litre et 20 gr. d'urée. On porte le diagnostic d'urémie consécutive à une poussée de néphrite aiguë sur une sclérose rénale ancienne.

La toxicité urinaire est diminuée environ de moitié. L'épreuve du bleu nous montre une élimination à début normal (1 heure), à maximum rapide (2 heures), à persistance exagérée (4 jours). Ces signes sont contradictoires, puisque la persistance exagérée indique une perméabilité diminuée, tandis que le début de la coloration indique une perméabilité normale. Pour expliquer le fait, il faudrait admettre que les épithéliums avaient été épargnés par la sclérose ; mais nous n'osons pas risquer l'hypothèse.

Observation XV. — Nous avons observé un autre cas de poussée aiguë au cours d'une néphrite chronique, et l'épreuve du bleu nous a donné à peu près les mêmes résultats.

Il s'agit d'un homme âgé de 45 ans, très alcoolique (pisteur à la gare), qui a été soigné plusieurs fois dans le service pour des poussées de néphrite aiguë. Il présente, d'autre part, des signes de sclérose généralisée.

Les urines acides, peu abondantes (700 gr.), renferment 1 gr. d'albumine par 24 heures ; elles contiennent du sang. Le tableau clinique est celui de l'urémie.

Nous pratiquons l'épreuve du bleu. Une demi-heure après, pas de coloration. Une heure après, légères traces. Une heure et demie, coloration pâle. Deux heures et demie, coloration pâle. Pas de maximum. Deux jours de coloration.

Pour admettre une néphrite aiguë épithéliale, il eût fallu une coloration marquée dans la première heure ; s'il y avait néphrite interstitielle, le retard eût dû être plus sensible.

Ce qu'on peut en conclure, c'est que le passage à l'état aigu d'une néphrite chronique trouble nos connaissances acquises sur l'élimination du bleu, et que l'avenir devra dégager cette inconnue pour rendre l'épreuve utilisable dans des cas pareils.

Il y a donc des circonstances où le procédé du bleu est en défaut, ou du moins nous nous expliquons encore difficilement certaines particularités de son élimination. Cela n'infirme en rien les résultats positifs.

Dans les néphrites mixtes, il existe une dissociation de la perméabilité, qui est normale ou accrue pour le bleu de méthylène, diminuée pour l'iodure de potassium, à la condition, toutefois, que les lésions scléreuses secondaires ne se soient pas encore étendues aux épithéliums des tubuli contorti, ce qui arrive forcément à une période un peu avancée de leur évolution.

Néphrites roniques rstitielles.

Un des points les mieux établis et les moins contestés du procédé d'Achard concerne les néphrites interstitielles. Ici tout converge pour démontrer l'imperméabilité rénale : hypotoxicité urinaire, augmentation de la toxicité du sérum, urémie toxique ; et l'épreuve du bleu vient ajouter un argument de plus à ce faisceau de preuves.

L'apparition tardive de la couleur dans les urines, l'absence de maximum de coloration, la prolongation de l'élimination sont les indices associés ou isolés de cette perméabilité diminuée. Il n'y a point ici de note discordante, toutes les observations sont confirmatives les unes des autres.

Sur 34 cas de néphrites chroniques avec ou sans albuminurie, accompagnées des signes habituels du mal de Bright, Achard et Castaigne ont toujours observé un retard de l'élimination. L'autopsie est venue 10 fois consacrer la vérité du rapport qui existe entre le retard de la coloration urinaire et la présence de la néphrite chronique.

Bard rapporte 9 observations, dont 3 suivies d'autopsie, où

les lésions interstitielles s'étaient traduites par un ou plusieurs des signes d'imperméabilité au bleu.

Chez un malade de Lemoine, porteur d'une néphrite interstitielle, l'élimination du bleu commence seulement 4 heures après l'injection et se continue pendant 3 jours avec des oscillations très irrégulières.

On trouve dans les thèses de Deriaud, de Bourg et de Pérès, des cas semblables. Nous donnons, ci-après, un résumé de nos observations les plus intéressantes :

Observation XVI. — Salle Fouquet, n° 14. Homme de 50 ans, arthritique, vieux tousseur, présente depuis plusieurs années des maux de tête, des œdèmes fugaces des chevilles. Il entre pour une dilatation bronchique. Son état général est gravement compromis (mai 1897).

En dehors de sa lésion thoracique, il a un œdème marqué des jambes, des bourses et de la face, des crampes très douloureuses dans les bras et dans les jambes. Rien au cœur.

Son urine, alcaline, présente un dépôt très abondant de phosphates, mais ne renferme ni albumine, ni sucre.

Injection de 0,10 centigr. de bleu. Une heure après, rien. Deux heures après, coloration très légère. Trois heures après, coloration légère. Moins de vingt-quatre heures après, la coloration disparaît sans que l'urine ait jamais été colorée bien franchement. Il faut tenir compte ici de l'alcalinité des urines, qui a diminué l'intensité de la coloration apparente.

A l'autopsie (août 1897), sclérose multiple. Néphrite interstitielle.

Observation XVII.— Salle Fouquet, n° 22. Pleuropneumonie chronique. Néphrite interstitielle, vérifiée par l'autopsie.

Deux mois après l'entrée du malade à l'hôpital, et consécutivement à sa lésion thoracique, apparaît de l'œdème de la face, des jambes et des bourses. Teint blafard caractéristique.

Il pisse par jour 1.050 grammes d'urine très phosphatique, alcaline, contenant 4 gr. 25 d'albumine.

Nous lui injectons 0,10 centigr. de bleu. Une heure après, rien. Deux heures après, très légère coloration. Trois heures après, légère coloration. Pas de maximum. Au bout de vingt heures, l'élimination cesse.

Le retard, la pâleur et l'absence de maximum de la coloration ont été notables. Il est dommage que l'alcalinité des urines soit venue jeter son influence perturbatrice dans l'épreuve.

Observation XVIII. — Salle Fouquet, n° 31. Néphrite interstitielle typique. Homme de 60 ans, présentant tous les signes du brightisme, avec de très légères traces d'albumine dans les urines.

Injection de 0,05 centigr. de bleu à 2 heures du soir dans le gras de la fesse.

A 2 h. 1/2	Pas de color. apparente	Avec acide, pas davantage
A 3 h.	id.	id.
A 3 h. 1/2	id.	Avec acide, color. franche
A 4 h.	Coloration légère	Augmentant avec acide

La suite de l'élimination a été irrégulière et de longue durée. Ce fait est un exemple d'élimination retardante à la fois pour le bleu et pour le chromogène. La sclérose rénale a été démontrée à l'autopsie.

Observation XIX. — Salle Combal, n° 11. Néphrite interstitielle ancienne. Œdème cérébral. Traces d'albumine dans les urines. Celles-ci sont abondantes, de faible densité, sans dépôt.

Injection de 0,05 centigr. de bleu à 2 heures du soir.

A 2 h. 1/2	Pas de color. apparente	Avec acide, pas davantage
A 3 h.	Coloration très légère	Augmentant avec acide
A 3 h. 1/2	id.	id.
A 4 h.	id.	id.

Vers les 9 heures du soir, la teinte s'est foncée un peu plus ; mais elle n'a jamais été bien prononcée durant les quatre jours que s'est prolongée l'élimination.

Trois semaines après l'épreuve, le malade avait deux attaques d'urémie convulsive très violentes. Il est encore dans le service du professeur Carrieu, où il réalise un type de cachexie rénale.

En dehors de ces cas, où le diagnostic de néphrite chronique est en quelque sorte imposé par le tableau clinique, il est toute une série de faits où le diagnostic est fort embarrassant ; nous voulons parler des cas de sclérose multiple disséminée.

IV. Néphrites chroniques sans albumine.

Quels moyens le clinicien a-t-il de savoir si le rein participe à la sclérose, lorsque les urines ne renferment pas d'albumine ?

Les signes du petit brigthisme, qui constituent tout le complexus symptomatique en pareil cas, sont bien plus des signes d'artério-sclérose diffuse que de néphrite interstitielle. Ils peuvent exister au grand complet sans que le rein soit altéré, car la sclérose rénale n'accompagne pas forcément les autres foyers de sclérose de l'économie.

Quand il y a vraiment altération rénale, le bleu est éliminé avec retard, qu'il y ait ou non de l'albumine urinaire. Cette assertion a été vérifiée dans sept autopsies par Achard, et une fois par nous.

Observation XX. — Salle Bouisson, n° 30. Homme de 45 ans, atteint de lymphangite chronique variqueuse et d'artério-sclérose généralisée avec myocardite. Pas d'albumine dans les urines.

Une piqûre de bleu à 0,05 cent. est faite à deux heures du soir.

A 2 heures 1/2, pas de coloration apparente.

A 3 heures, coloration franche.

A 4 heures, coloration très intense.

A 5 heures, maximum.

Le lendemain, la coloration est encore très sensible. Elle cesse au bout de quarante-huit heures.

Le malade meurt une semaine après. Les reins sont trouvés normaux.

Observation XXI. — Dans un cas différent de ce dernier, mais à diagnostic difficile, l'épreuve du bleu, par ses résultats normaux, fit écarter les soupçons d'altération rénale qui avaient effleuré notre esprit. Il s'agissait d'un homme se plaignant de douleurs dans la région lombaire, présentant d'autre part un léger état fébrile et de la bronchite aux deux bases. Le diagnostic était hésitant. Fallait-il rattacher l'ensemble du syndrome à une lésion rénale où à une grippe simple avec névralgie lombaire ?

Ses reins, explorés par le procédé d'Achard, se montrèrent perméables. Le malade quitta l'hôpital quelques jours après, absolument guéri.

Nous pourrions rapporter d'autres observations analogues ; ces deux suffisent à faire apprécier la grande utilité de l'épreuve du bleu, quand les moyens cliniques sont insuffisants à fixer l'état fonctionnel du rein.

minurie phrite.

Il serait curieux et important de reprendre la question des albuminuries physiologiques à la lumière de cette épreuve nouvelle. Peut-être pourrait-on arriver à trancher une fois pour toutes ce point délicat de la pathologie rénale qui divise encore les cliniciens. Si vraiment le rein subit, dans ces cas-là, une atteinte fonctionnelle, le bleu serait susceptible d'en démontrer la réalité. Il n'existe pas encore d'observations démonstratives à cet égard.

Dans ce groupe des albuminuriques sans néphrite rentrent

les cardiaques asystoliques, chez qui l'albuminurie urinaire est due très souvent à un trouble de la circulation et non à une lésion rénale, les tuberculeux dont les lésions rénales ne se traduisent pas toujours par l'albuminurie, et dont l'albuminurie ne signifie pas constamment altération du rein. A cette catégorie appartiennent encore les albuminuries qui surviennent dans les états cachectiques, dans le cours du paludisme, au début de presque toutes les maladies fébriles. Chez tous ces malades, il est du plus haut intérêt diagnostique et pronostique d'être fixé sur l'état des reins.

Achard a eu l'occasion d'autopsier un cardiaque asystolique qui avait 1 gramme 50 d'albumine par litre d'urine, et un pneumonique dont les urines renfermaient 2 grammes d'albumine en 24 heures, malades chez lesquels l'épreuve du bleu avait permis de rejeter l'existence de néphrite. Chez ces deux sujets l'intégrité du rein est venue confirmer l'exactitude du diagnostic.

La V^e^ observation de Dériaud, avec nécropsie, s'ajoute aux précédentes.

Nous possédons, au point de vue des albuminuries fébriles, qui se rapportent probablement à un état congestif des glomérules sans intéresser les tubes contournés, deux observations très probantes.

Observation XXII. — Elle a trait à un malade (1) qui, dans le cours d'un état fébrile mal défini, réalisa une péricardo-pleurite avec épanchements considérables. Son urine contenait des traces d'albumine. L'épreuve du bleu montra une perméabilité normale.

Quelques jours plus tard, à l'autopsie, les reins furent trouvés sains.

---

(1) Voir l'observation in *Montpellier médical,* mars 1898.

Observation XXIII. — Salle Fouquet, n° 2. Fièvre typhoïde au treizième jour. Albumine non rétractile très abondante.

Une heure après l'injection de bleu, de légères traces de couleur commencent à passer dans les urines et la coloration est très notablement augmentée par le chauffage, en présence de l'acide acétique. Le maximum s'est produit au bout de 2 heures. La coloration a duré deux jours.

Le malade a fort bien guéri sans présenter de signes de néphrite.

De tous ces faits relatifs aux néphrites, on peut conclure que l'épreuve du bleu, hormis les cas de néphrites mixtes encore entourés d'obscurité, donne une notion juste de l'état fonctionnel du rein. Elle rend les plus grands services en ce qui concerne les néphrites interstitielles, c'est-à-dire dans les circonstances où le diagnostic clinique est le plus difficile. Ne serait-ce qu'à ce titre, elle mériterait d'occuper une place de premier ordre parmi les signes révélateurs des scléroses rénales.

Pour ce qui est de l'appréciation du degré des lésions, on peut se fier habituellement, dans les néphrites interstitielles, au degré même de l'imperméabilité. Cependant il serait prématuré, jusqu'à plus ample informé, d'établir une loi formelle pour régler ce rapport ; ce qu'on peut dire, c'est que dans la très grande majorité des cas, plus le rein est lésé, plus le bleu met longtemps à le traverser.

Dans les néphrites épithéliales, l'augmentation de perméabilité est une question de nuance et ne peut, en aucune façon, mesurer exactement l'état du filtre rénal.

c) Perméabilité dans les tuberculoses rénales

Les tuberculeux peuvent être albuminuriques sans avoir de lésions rénales proprement dites, au même titre que les pneumoniques ou les typhoïsants. Lors même que le rein présente

un foyer circonscrit, quand il n'est pas suffisant pour entraver la dépuration sanguine, la perméabilité reste normale. Si le rein porte, au contraire, des lésions tuberculeuses étendues, l'épreuve du bleu devient affirmative dans le sens de l'imperméabilité. Les observations abondent pour témoigner en faveur de ces résultats.

Chez dix tuberculeux du service d'Achard qui n'avaient pas, sauf l'un d'eux, d'albuminurie, le retard dans l'élimination du bleu permit d'affirmer l'existence de lésions rénales que l'examen clinique pouvait à peine faire soupçonner. Sept autopsies ont pu être faites et ont révélé des lésions rénales incontestables.

Dans un autre cas, Achard a suivi chez un même tuberculeux les variations accusées par l'épreuve du bleu. Tout d'abord le bleu s'élimine normalement, les urines ne renferment pas d'albumine. Puis, au cours de son traitement, l'albumine se montre dans les urines, il se fait quelques hématuries, l'anasarque apparait ; on refait l'épreuve du bleu, et la couleur ne passe dans les urines qu'au bout d'une heure et demie. Ces résultats sont donc en parfait accord avec la clinique.

Il serait fastidieux d'ajouter d'autres observations à celles si convaincantes d'Achard ; elles suffisent à montrer le parti qu'on peut tirer de l'épreuve du bleu pour diagnostiquer les lésions rénales des tuberculeux.

d) PERMÉABILITÉ CHEZ LES ÉPILEPTIQUES

MM. Voisin et Hauser, se guidant sur les modifications urinaires qui surviennent chez les épileptiques après leurs crises (albuminurie post-paroxystique, hypertoxicité urinaire), ont voulu voir si ces troubles correspondaient à un trouble de perméabilité rénale.

Ils ont injecté du bleu à leurs malades, à faible dose (0,025), et ont observé les faits suivants :

Dans l'intervalle des crises, l'élimination apparente commence à la première heure, devient maxima à la troisième et se prolonge jusque vers la cinquantième ; l'élimination réelle, donnée par l'examen à chaud, reste parallèle à l'élimination apparente.

Pendant la crise, ou immédiatement après, l'élimination apparente ne commence que vers la douzième et quelquefois la dix-huitième heure, tandis que l'élimination réelle commence en temps normal.

Ainsi donc, tandis que, dans l'intervalle des paroxysmes, l'élimination du bleu est presque tout entière apparente sans artifice, au contraire, l'urine des paroxysmes reste plusieurs heures sans contenir le bleu autrement que sous forme de chromogène incolore.

Le phénomène signalé par ces auteurs, au début des études sur la perméabilité rénale au bleu, peut être sous la dépendance d'une modification de cette perméabilité ; mais il peut tenir aussi à une modification chimique du bleu dans l'organisme, comme à un changement de réaction urinaire, ou encore à un trouble hépatique. Il eût fallu éliminer ces causes d'erreur pour pouvoir tirer de ces faits une conclusion ferme.

Du reste, Voisin et Hauser, pas plus que les autres auteurs qui se sont occupés de l'épreuve du bleu, n'ont repris cette question et n'en ont établi définitivement le bien fondé.

Une seule fois, il nous a été donné d'étudier la perméabilité rénale chez une épileptique, et nos résultats sont en désaccord avec ceux fournis par les observateurs précédents.

Observation XXIV. — Salle Espéronnier, n° 2. Epilepsie sans phénomènes permanents interparoxystiques.

Le 28 mars, injection de 0,05 cent. de bleu, à 2 h. du soir.

A 2 h. 1/2.	Pas de bleu apparent.	Traces de chromogène.
3 heures.	Pas de bleu	Chromogène abondant.
4 —	— —	Chromogène très abond.
5 —	— —	— —
6 —	— —	— —
7 —	Bleu intense	Chromogène abondant.
8 —	Disparition du bleu.	
Minuit . .	Réapparition du bleu.	

6 heures, le lendemain matin, plus de bleu.

Midi, le bleu redevient sensible.

24 heures après, le bleu et le chromogène sont en intensité de coloration parallèle.

La toxicité urinaire, examinée quelques jours avant par le Dr Vedel, chef de clinique, avait un coefficient de 105 cc. Cette recherche, faite un mois avant, par le même expérimentateur, dans un intervalle de paroxysmes également, avait donné le même coefficient urotoxique.

Urines. — Volume, 1500. Réaction alcaline. Urée par litre, 11 gr. 4. Chlorures, 13 gr. 4. Sucre et albumine, 0. Phosphates alcalins, 0 gr. 40. Phosphates terreux, 0 gr. 45.

L'élimination du bleu observée chez cette malade est remarquable à plusieurs points de vue. La plus grande partie de la matière colorante s'est transformée en leuco-dérivé ; il y a eu de véritables décharges de bleu, à intervalles variables et capricieux. Les périodes de bleu correspondaient tout simplement aux périodes acides de l'urine, et les périodes incolores aux moments d'alcalinité.

Ce fait porte atteinte à la manière de voir de quelques auteurs, qui considèrent la transformation du bleu en chromogène comme dépendante d'un trouble léger de la perméabilité rénale. Dans notre observation, ce vice d'élimination n'avait d'autre raison que l'alcalinité des humeurs ou de l'urine. Il peut se faire que dans quelques-unes des expériences

de Voisin, la réaction de l'urine n'ait pas été notée et qu'on ait commis ainsi une erreur d'interprétation.

e) Perméabilité rénale chez les diabétiques (1)

L'influence de l'imperméabilité rénale s'exerce à un haut degré sur la glycosurie des diabétiques. Ce qui fait que l'hyperglycémie dans le diabète reste modérée, c'est que le sang se décharge au niveau du rein de son excès de sucre. Si ces reins sont imperméables, l'hyperglycémie devient excessive.

L'observation suivante en témoigne :

Achard et Weill (2) firent l'épreuve de la glycosurie alimentaire chez un hémiplégique et reconnurent l'existence d'un diabète peu accusé, mais avec glycosurie persistante. Les reins avaient leur perméabilité normale au bleu. Au bout de six semaines survient une attaque d'apoplexie, l'albumine apparaît alors en abondance dans les urines ; une nouvelle épreuve, faite avec le bleu, montra que les reins étaient devenus imperméables, et l'autopsie révéla en effet des lésions dégénératives étendues. Dans les derniers temps de la vie, le sucre avait diminué considérablement dans l'urine, tandis que l'hyperglycémie était devenue excessive (5 grammes par litre), phénomène qui avait sa raison dans l'impossibilité de filtration rénale.

Il est fort probable que les diabétiques améliorés par le régime lacté doivent leur amélioration à l'action favorable du lait sur le filtre rénal, qui devient plus perméable et diminue ainsi l'hyperglycémie.

---

(1) Il faut, chez les diabétiques, prendre de grandes précautions d'analyse avant de conclure à une perméabilité diminuée ; car le glucose est un réducteur énergique du bleu. L'absence de coloration bleue n'indique pas forcément dans ces cas-là, à moins qu'elle ne se prolonge, que le rein est lésé.

(2) Soc. méd. des Hôp., 21 janv. 1898. In *Sem. méd.*, p. 40.

En se plaçant à l'extrême opposé, on peut concevoir que la perméabilité du rein pour le sucre devienne exagérée et qu'il puisse exister une forme de diabète rénal, comme on l'admet en Allemagne.

En terminant, nous devons insister sur ce fait capital, c'est qu'un léger degré d'albuminurie est compatible avec une suffisance normale du rein (1). De ce qu'un diabétique est albuminurique, il ne s'ensuit pas inévitablement que sa perméabilité rénale est insuffisante. Si l'on veut être fixé à cet égard, un bon moyen est de le soumettre à l'épreuve du bleu.

f) Importance de la perméabilité rénale dans l'épreuve de la glycosurie alimentaire

L'épreuve du bleu permet, au dire d'Achard (2), **de corriger un grand nombre de causes d'erreur dans l'épreuve de la glycosurie alimentaire.**

On admet très généralement que la glycosurie survenant après l'injection de 150 gr. de sirop de sucre indique une insuffisance fonctionnelle de la cellule hépatique. C'est là une déduction trop facile, car le phénomène est beaucoup plus complexe. Le foie n'est pas seul à jouer un rôle dans la production de cette glycosurie expérimentale ; il y a encore l'absorption digestive, l'aptitude des tissus à fixer le sucre, et enfin la perméabilité rénale.

Une absorption digestive lente peut laisser le sucre se

---

(1) Soc. méd. des Hôp., 28 janv. 1898. In *Sem. méd.*, p. 51.

(2) Soc. méd. des hôp., 19 nov. 1897 (*Sem. méd.*, p. 436). On trouvera dans cette communication des détails que nous n'avons pas pu relater ici.

détruire dans le milieu digestif, par fermentation, avant que la veine porte l'ait charrié dans le foie.

D'autre part, si le pouvoir glycolytique du sang est considérable, le sucre circulant peut être transformé avant d'avoir effectué son passage à travers le rein, *surtout dans le cas où le filtre rénal est lui-même altéré.*

On voit combien il est imprudent de conclure à l'intégrité de la cellule hépatique sans avoir éprouvé la perméabilité du rein et la puissance d'absorption du tube digestif.

Nous ne croyons pas que le bleu en ingestion permette de se rendre compte de la perméabilité digestive ; à moins qu'elle ne soit très nette dans le sens de la normalité ou de l'anormalité. (Voir plus loin, p. 95).

Quant à l'état fonctionnel du rein, il est facile de le rechercher au moyen des injections de bleu.

En prenant ces précautions préliminaires, on pourra donner à l'épreuve de la glycosurie alimentaire une réelle valeur.

g) L'épreuve du bleu chez les hépatiques

Chauffard et Castaigne pensent que l'élimination intermittente du bleu, après injection sous-cutanée, est un excellent signe révélateur de l'insuffisance de la cellule hépatique. Nous avons exprimé nos doutes à cet égard, dans notre étude de l'élimination intermittente ; d'autre part, l'observation XXIV de notre mémoire est en contradiction avec cette idée. Toutefois, il est possible que les faits rapportés par nous soient des exceptions à la règle et que la manière de voir de Chauffard (1) et Cas-

(1) Perméabilité rénale au cours des ictères infectieux (*Presse méd.*, 1898, p. 13) ; Contribution à l'étude de la perméabilité rénale chez les hépatiques (*Presse méd.*, 1898, p. 129) ; Valeur séméiologique de

taigne contienne une grande part de vérité. Chez 10 hépatiques, ces auteurs ont vu la courbe d'élimination du bleu être toujours, et dans tous les cas, nettement intermittente, se jouant de la réaction urinaire.

En ce qui concerne la réaction urinaire, nous pensons qu'il faut distinguer les cas où l'alcalinité est franche de ceux où elle est légère. Si l'alcalinité est franche et la matière colorante peu abondante, la coloration disparaîtra ; si, au contraire, l'alcalinité est légère dans une urine très chargée en bleu, la teinte baissera, tout en conservant sa netteté.

Ces restrictions une fois faites, si ce nouveau signe d'insuffisance hépatique conserve sa valeur, il met bien en évidence le mode de l'élimination urinaire chez les hépatiques, élimination qui se fait par à-coups, par alternatives en plus et en moins, et démontre une fois de plus l'influence des lésions hépatiques sur le filtre rénal.

h) Perméabilité au point de vue de la tolérance des médicaments et de l'alimentation

L'objection qui se dresse au début de ce chapitre, c'est qu'on n'est pas en droit de conclure de ce que le rein élimine bien le bleu qu'il éliminera dans les mêmes conditions d'autres substances médicamenteuses.

Au point de vue de la raison pure, cette objection est fondée, mais elle ne résiste pas aux faits pratiques ; d'une façon générale, quoique non absolue, quand le rein, éprouvé au bleu, s'est montré normal, il y a de fortes chances pour qu'il

---

l'épreuve par le bleu de méthylène chez les hépatiques (Soc. méd. des hôpit. *In Presse méd.*, 1898, p. 170).

élimine convenablement les médicaments introduits dans l'économie.

Ici encore, quelques observations valent mieux que les meilleures théories. Achard administre à deux malades, un homme et une femme, qui entrent dans son service pour un rhumatisme articulaire aigu, 5 gr. à l'un, 4 gr. à l'autre de salicylate de soude. L'homme supporte parfaitement ses 5 gr.; la femme éprouve des bourdonnements d'oreille, du malaise avec ses 4 gr. L'épreuve du bleu montra que la perméabilité rénale était normale chez le premier, diminuée chez la seconde.

Pour notre part, dans le service du professeur Brousse, avant de pratiquer les piqûres mercurielles, nous recherchons l'état de la perméabilité rénale au moyen du bleu de méthylène, en même temps que nous nous assurons de l'absence d'albumine dans les urines.

Jusqu'ici, dans 10 cas où ces recherches ont été négatives, nous n'avons jamais observé le moindre accident d'intolérance.

Si l'on répétait cette expérience dans tous les cas d'intolérance médicamenteuse, on verrait sans nul doute que beaucoup d'idiosyncrasies peuvent être mises sur le compte d'un trouble du fonctionnement rénal.

La reprise de l'alimentation est une chose difficile à fixer dans la convalescence des néphritiques, et la recherche de l'albumine est d'un faible secours en pareille occurence, puisqu'elle reste souvent positive pendant plusieurs mois.

Le professeur Lemoine, dans une communication à la Société médicale des hôpitaux, préconise l'épreuve du bleu comme pouvant donner un élément important d'appréciation.

« J'ai fait usage, dit-il, du procédé de MM. Achard et Castaigne dans quelques cas de néphrites scarlatineuses et j'ai trouvé, par l'emploi de la méthode, des indications précieuses en ce qui concerne l'époque à laquelle on peut permettre au malade

de substituer le régime ordinaire au régime lacté. Dans 2 observations, l'albuminurie ayant cessé depuis 8 jours, je fis une injection de bleu de méthylène qui fut suivie d'une miction bleue, deux heures après ; je continuai donc l'usage du lait ; mais, un de mes malades, qui réclamait à manger depuis plusieurs jours, ne se soumit pas à la prescription. Il eut le surlendemain de l'embarras gastrique et des vomissements, et l'analyse de l'urine décela la présence d'une petite quantité d'albumine.

» Le malade se remit au régime lacté, et les accidents disparurent. Dix jours après, une nouvelle injection de bleu ayant permis de constater une perméabilité normale, les deux malades furent remis au régime ordinaire, et ne présentèrent plus, par la suite, ni accidents, ni traces d'albumine dans les urines. Voilà donc un cas qui fait voir l'existence d'une insuffisance rénale, que seule l'expérience du bleu avait permis de déceler ».

Dans les cas analogues, où le médecin pourra à bon droit hésiter sur l'opportunité d'un régime ordinaire, l'épreuve du bleu fera pencher la balance pour ou contre.

II. — EN CHIRURGIE

Le chirurgien a toujours intérêt à connaître le fonctionnement du rein avant une opération; mais c'est surtout quand son intervention doit porter sur la zone génito-urinaire qu'il est capital pour lui d'être fixé à ce point de vue.

On peut dire que la séméiologie des affections rénales est en train de se renouveler. Le cathétérisme des uretères, pour une grande part, et l'épreuve du bleu, pour une part plus modeste, vont apporter à l'opérateur deux moyens précieux de mesurer la suffisance fonctionnelle de l'un ou des deux reins.

Sans envisager, les unes après les autres, les circonstances où on est amené à rechercher l'état du filtre rénal, nous montrerons les services que peut rendre l'épreuve du bleu dans la solution de deux problèmes cliniques aussi fréquents que difficiles, à savoir : 1° le moment où une infection ascendante atteint le rein ; 2° si une néphrectomie est possible ou impossible de par l'état d'intégrité ou de maladie du rein opposé.

§ I. — Il serait oiseux d'insister sur la difficulté qui se présente souvent en clinique de préciser le moment où une infection jusque-là vésicale s'est propagée par voie ascendante au rein. Le pronostic de tout un groupe d'affections urinaires est cependant lié intimément à ce diagnostic et il importerait de l'établir, dans tous les cas, d'une manière certaine.

L'épreuve du bleu remplit en partie ce desideratum, comme en témoignent déjà un grand nombre d'observations.

Dans plusieurs cas d'infection urinaire, même sans albumine, Achard et Castaigne sont arrivés, de par la diminution de perméabilité, à diagnostiquer l'altération du rein, et 3 fois ils ont vérifié cette assertion à l'autopsie.

Dériaud rapporte trois observations très concluantes :

Observation XIV.— Elle concerne un malade atteint d'une cystite tuberculeuse très douloureuse, sans infection secondaire, s'accompagnant de fortes douleurs dans la région lombaire. La question se posait de savoir s'il n'existait pas une néphrite ascendante, et cliniquement on ne pouvait que faire des suppositions pour ou contre le diagnostic.

L'épreuve du bleu, par ses résultats, permit d'affirmer que les reins étaient sains, et l'évolution de la maladie montra la véracité de cette conclusion, car le malade, sous l'influence d'un traitement purement vésical, s'améliora sensiblement et put sortir très bien portant pour Vincennes.

Dans la XV^e^ observation, il s'agit d'un paraplégique infecté à sa période de rétention par des cathétérismes malpropres.

La question était de savoir si l'infection avait gagné les reins, et cliniquement rien ne pouvait donner d'indication.

L'épreuve du bleu montra que le début de l'élimination se faisait seulement à la 4^me^ heure. Le diagnostic porté fut donc celui de néphrite ascendante, et l'autopsie vint confirmer absolument le diagnostic, en montrant que les deux reins, macroscopiquement et histologiquement, présentaient les lésions les plus nettes de la néphrite ascendante.

Dans une double pyonéphrose, consécutive à un rétrécissement de l'urètre (Obs. XVI), Bazy trouve un retard considérable dans l'élimination du bleu et du chromogène, après avoir pratiqué la néphrotomie. Il en conclut que le rein non opéré est

également atteint et il porte un pronostic fatal. L'autopsie montra une double pyonéphrose aussi marquée du côté non opéré que du côté néphrotomisé.

Nous avons recueilli, de notre côté, plusieurs faits cliniques où l'épreuve du bleu nous permit de préciser un diagnostic hésitant.

Observation XXV. — X..., cocher, 54 ans, a eu sa première chaude-pisse il y a 3 mois; se plaint depuis 3 semaines environ de douleurs continuelles dans la région lombaire.

Ses urines sont troubles, muco-purulentes ; on y trouve des germes divers et des traces d'albumine.

Il y a intérêt à savoir si cet homme a réellement de la pyélo-néphrite ou simplement de l'urétro-cystite. L'épreuve du bleu montre une perméabilité normale, et l'idée de néphrite ascendante est repoussée. Il est traité par de grands lavages au nitrate d'argent, et un mois après il quitte l'hôpital entièrement guéri.

Observation XXVI. — Un prostatique rétentionniste, sans fièvre, se sonde lui-même depuis plusieurs mois et présente des urines troubles et légèrement albumineuses. L'élimination normale du bleu nous montra que ses cathétérismes septiques n'avaient encore infecté que sa vessie.

Observation XXVII. — Il s'agit d'un sujet de 25 ans, ayant subi la taille périnéale pour une cystite tuberculeuse, atrocement douloureuse. Malgré sa lésion vésicale, ce malade n'a pas décliné depuis 3 ans qu'il est dans les hôpitaux, surtout depuis qu'il est soulagé par sa fistule urinaire. Cette conservation de l'état général s'explique en partie par la normalité de ses reins. Une heure après la piqûre de bleu, l'élimination commence.

Après les observations qu'on vient de lire, l'utilité du procédé d'Achard apparait incontestable. Mais il est un tempé-

rament à ajouter qui vient réduire le nombre de cas où cette épreuve donne des résultats certains, sur lesquels on puisse tabler.

Nous avons réussi à démontrer, et plusieurs auteurs après nous, qu'une solution de bleu, introduite par une sonde, dans une vessie ammoniacale, se décolore en quelques minutes. De la même façon, la teinte bleue d'une urine arrivant par l'uretère dans le milieu vésical infecté peut disparaître et faire croire à une lésion rénale.

Il n'est même pas besoin que l'urine subisse la fermentation ammoniacale pour réduire la matière colorante; il suffit que, pour une raison quelconque, elle soit alcaline (Linossier). Du reste, il faut dire hautement que le mécanisme de cette décoloration est d'une grande complexité et que nous n'en connaissons encore pas tous les rouages.

Pour ces motifs, qui se reproduisent identiques à propos de toutes les applications nouvelles du procédé d'Achard, nous devons conclure que les résultats positifs (c'est-à-dire les éliminations apparentes du bleu), peuvent seuls entrer en ligne de compte dans l'appréciation diagnostique d'une affection urinaire donnée. Il est possible, il est même probable qu'on établira un jour les lois qui régissent la décoloration du bleu dans l'économie et que l'épreuve d'Achard acquerra une portée plus générale.

A l'heure actuelle, quand, dans le cours d'une maladie des voies urinaires, l'élimination du bleu commence dès la première heure, on peut en inférer que le rein est sain. Si l'élimination survient plus tard, les urines n'étant pas alcalines, on peut en conclure que la sclérose a envahi le rein. Même en élaguant les faits d'ordre négatif (1), on voit que cette épreuve

---

1) Le professeur Bard et nous-même possédons des observations de néphrites ascendantes où le bleu s'élimina presque complètement

est susceptible de donner au clinicien d'utiles renseignements.

§ II. — « La néphrectomie suppose comme condition première de succès l'état de santé du rein opposé. C'est son fonctionnement vicariant et son hypertrophie compensatrice qui, après une courte période d'oligurie et d'élimination excrémentitielle ralentie, sauveront la situation et assureront une filtration suffisante... Ce dernier problème peut être actuellement résolu par les procédés d'examen de la miction unilatérale et surtout par le cathétérisme cystoscopique des uretères. » [Forgue (2).]

L'examen de l'urine, ainsi recueillie séparément de chaque rein, permet de se rendre compte si un seul ou les deux reins sont lésés ; mais il ne mesure pas leur puissance fonctionnelle, leur degré de perméabilité. C'est à ce point de vue que l'épreuve du bleu pourra venir ajouter ses renseignements à ceux donnés par le cathétérisme uretéral.

La combinaison des deux méthodes d'analyse a été essayée, du reste, dans deux cas, dans le service de M. Schwartz, par MM. Imbert et Castaigne, sur deux malades qui avaient une sonde à demeure dans l'uretère du rein supposé malade. Pouvant ainsi recueillir à part les urines de chaque rein, ces auteurs ont constaté que, chez un malade, le bleu n'était pas éliminé par le rein cathétérisé, tandis que par l'autre rein, il était éliminé au bout de une heure et demie. Chez l'autre malade, le bleu apparut au bout d'une heure du côté sain, au bout d'une heure et demie du côté cathétérisé.

La conclusion tirée de ces faits fut que chez le premier malade, le rein cathétérisé ne fonctionnait pas ; chez le second

---

à l'état de chromogène incolore, les urines étant ammoniacales. Nous n'avons pas cru devoir les reproduire ici.

(1) *Traité de thérapeutique chirurgicale,* tome II, p. 908.

malade, au contraire, le rein cathétérisé semblait peu malade, ce qui confirmait l'idée clinique.

Dans cette deuxième application de l'épreuve du bleu, les causes d'erreur sont réduites au minimum. Ce n'est plus dans le milieu vésical, grand facteur de la décoloration du bleu, qu'on recueille l'urine, c'est avant l'embouchure de l'uretère dans la vessie. L'épreuve sera donc presque toujours concluante (1).

Ce petit chapitre de séméiologie chirurgicale pourra s'étendre (2) ultérieurement ; d'ores et déjà, nous pouvons conclure que le procédé du bleu de méthylène permet, le plus souvent, de résoudre les questions suivantes :

1° Un sujet présentant des troubles divers, paraissant d'origine rénale, est-il réellement porteur d'une affection du rein ?

2° Un malade pisse du pus, du sang ou de l'albumine, a-t-il une lésion vésicale ou rénale ?

3° L'indication de la néphrectomie se présentant, quel est l'état de l'autre rein ? (combiné avec le cathétérisme des uretères).

---

(1) Nous disons que l'épreuve sera presque toujours concluante et non constamment, parce que, sans être ammoniacale au sortir du rein, l'urine peut être alcaline et décolorée sous l'influence d'une exagération passagère de l'alcalinité normale des humeurs.

(2) Tout dernièrement, Henri Frenkel (de Lyon) montrait, au moyen de l'épreuve du bleu, que la perméabilité rénale, chez les personnes atteintes de cataracte, était diminuée, ce qui tient probablement à l'âge et aux lésions scléreuses des reins qui sont de règle chez les vieillards. Il est, néanmoins, possible que, chez les cataractés, cette perméabilité soit encore plus faible que chez les vieillards non cataractés, car le retard dans l'élimination du bleu n'est pas proportionnel à l'âge, et s'observe aussi bien chez les cataractés relativement jeunes ; il en est de même pour la diminution de la toxicité urinaire (IV[e] Congrès de médecine de Montpellier).

III. — EN OBSTÉTRIQUE

Pinard écrivait, en 1896, dans une leçon publiée par l'*Indépendance médicale :* « De deux femmes, l'une rendant 1 gr. d'albumine, et l'autre 10 gr. en vingt-quatre heures, le plus grand danger peut être pour la première, en ce qui concerne les accidents éclamptiques ». Cette phrase, prise au hasard dans le nombre considérable d'auteurs qui se sont occupés de l'albuminurie des femmes grosses, montre à quel point l'analyse chimique d'une urine est impuissante, de par ses données, à renseigner sur la gravité d'une affection rénale. Tantôt l'albumine augmente et le pronostic s'atténue, tantôt elle diminue et le danger grandit ; tantôt enfin elle disparaît et la situation reste grave. Huchard dit quelque part : « L'albuminurie joue souvent le rôle d'avertisseur, de sonnette d'alarme. Malheureusement les sonnettes d'alarme ont toutes l'inconvénient qu'on s'y fie ! Or, elles peuvent cesser de fonctionner avant que le danger ait disparu et aussi ne pas fonctionner du tout à l'heure dudit danger. Le symptôme albumine rentre dans la loi commune, on ne peut se fier à lui que d'une façon très relative ».

§ 1. — L'épreuve du bleu peut-elle tirer l'accoucheur d'embarras, lorsqu'il doute de son diagnostic ou hésite sur le pronostic ?

Bar, Ménu et Mercier (1) ont donné, à la Société d'obstétri-

(1) 9 mars 1898 (*in Pr. méd.*, n° 24).

que de Paris, le résultat de leurs expériences sur ce sujet. Sur deux femmes enceintes, près du terme, n'offrant aucune complication de la grossesse, le bleu est apparu dans un délai normal et l'élimination s'est terminée en trente-six heures. Chez 4 femmes albuminuriques, la date d'apparition a été sensiblement normale. Les modifications paraissent avoir porté plutôt sur la durée de l'élimination qui a été prolongée et aussi sur la forme de la courbe qui a été rémittente à grandes oscillations. Chez une de ces malades notamment, qui était une véritable urémique, il s'est fait périodiquement de véritables décharges de bleu, entrecoupées de périodes de non-élimination. Chez quatre femmes éclamptiques ils ont observé une apparition rapide en rapport avec une néphrite épithéliale constatée dans deux autopsies. Les oscillations du bleu suivaient les oscillations de la quantité d'albumine.

Guénard rapporte, dans sa thèse (1), quatre observations d'inégale valeur où la perméabilité au bleu chez de grandes éclamptiques se montra normale. Potocki a fait maintes fois la même remarque.

D'un autre côté, plusieurs auteurs (Dériaud, Guénard, Bar) ont constaté qu'un grand nombre d'albuminuriques de la grossesse éliminaient leur bleu dans des conditions normales.

Ainsi donc, que l'albuminurie marche isolée, ou qu'elle soit accompagnée du cortège bruyant de l'éclampsie, elle correspond à un état identique et normal de perméabilité rénale. Que faut-il penser de ces faits disparates?

Une explication définitive nous paraît difficile à fournir. Pour fixer les idées à cet égard, il eût fallu avoir des analyses d'urine complètes. Elles auraient montré, dans les cas de néphrites aiguës, les cylindres, cellules, globules qu'on est

---

(1) Thèse de Paris, 1898, n° 281.

habitué à trouver en pareille occurence, et auraient ainsi permis de rattacher chaque cas de perméabilité normale à sa véritable cause. On sait, en effet, que la néphrite épithéliale ne porte pas atteinte à la perméabilité du rein, qu'au contraire elle l'exagère.

§ 2. — De ces considérations, il résulte que, jusqu'à plus ample informé, l'élimination normale du bleu chez les éclamptiques ne donne aucun renseignement ni diagnostique ni pronostique. Cette épreuve peut seulement servir, au point de vue pathogénique, en la complétant par des investigations sérieuses sur la composition urinaire, à fixer la loi de dépendance ou d'indépendance de l'éclampsie vis-à-vis du rein. Si la perméabilité est normale avec des urines normales (l'albumine mise à part) on pourra en inférer, avec quelque apparence de raison, que le point de départ de l'éclampsie n'est pas dans le rein, l'albuminurie étant l'effet et non la cause du syndrome.

A l'heure actuelle, il nous semble imprudent de poser des conclusions fermes.

§ 3. — Si on est encore un peu dans le doute au sujet de la perméabilité normale ou exagérée dans les néphrites aiguës, on connaît parfaitement la signification des retards de coloration, c'est-à-dire de la perméabilité diminuée; elle correspond à la néphrite interstitielle. On sera donc autorisé à porter ce diagnostic et à instituer une thérapeutique appropriée, quand on observera ce phénomène chez une albuminurique ou chez une éclamptique. L'observation XIII de Dériaud en est un exemple.

Il s'agit d'une femme de 33 ans, qui, comme tout antécédent morbide, a eu une grossesse compliquée d'éclampsie, en 1894. Elle entre dans le service de M. Achard pour de l'œdème des membres supérieurs et une fatigue générale. L'examen de son urine montre la présence de 14 grammes d'albumine par litre, qui, les jours suivants, tombe à 10 grammes, puis

à 5 grammes et 2 grammes, mais ne disparaît jamais complètement.

L'épreuve du bleu montra 2 heures 1/2 de retard et une prolongation insolite de l'élimination (112 heures).

Cette imperméabilité est redoutable au point de vue de l'apparition possible de l'éclampsie.

§ 4. — D'autre part, dans le cours d'une grossesse où l'albumine est le seul symptôme morbide, sans le moindre accident pouvant faire soupçonner une néphrite épithéliale, on peut conclure de l'élimination normale du bleu à un état fonctionnel normal du rein. Les faits de cet ordre nous paraissent pouvoir rentrer dans les albuminuries dites physiologiques, qui correspondent probablement à une congestion glomérulaire légère (voir p. 57). En voici une observation type :

XII[e] de Dériaud. — Une femme de 25 ans entre dans le service de M. Achard, pour des accidents survenus dans le cours de sa grossesse, la première qu'elle ait eue. Fièvre muqueuse et amygdalite à répétition dans ses antécédents. Jamais d'albumine dans les urines.

Les accidents pour lesquels elle entre à l'hôpital ressemblent beaucoup aux symptômes de la grippe ; elle a été prise brusquement de céphalée, de maux de rein et de fièvre ; son urine renferme 1 gramme d'albumine par litre. Cette présence de l'albumine, jointe à l'état de grossesse, aurait dû faire porter un grave pronostic : avant de se prononcer on rechercha l'état de la perméabilité rénale.

Dès la première demi-heure, les urines contenaient du bleu décelable par le chloroforme : au bout d'une heure, la coloration était nette à l'œil et le maximum apparut à la sixième heure : cessation à la cinquante-deuxième heure.

Le bleu s'étant éliminé comme chez les sujets normaux, on en conclut que le rein fonctionnait bien et on porta un pronostic bénin. La malade, malgré son albuminurie, ne fut pas mise

au lait et continua à se nourrir du régime ordinaire, et non seulement elle n'eut pas de crise d'éclampsie, mais encore on vit disparaître graduellement son albuminurie.

Pour nous résumer, nous dirons :

I.— Quand, dans le cours de la grossesse, l'albuminurie, symptôme isolé, coïncide avec une élimination normale du bleu, on peut affirmer l'intégrité physiologique du rein.

II. — L'élimination normale du bleu chez une éclamptique peut aussi bien indiquer un état normal du rein qu'une néphrite aiguë épithéliale.

III. — L'élimination retardée chez une éclamptique ou chez une femme enceinte albuminurique signe la néphrite interstitielle et possède une réelle valeur diagnostique et pronostique.

§ V.— MM. Sicard et Mercier (1) ont étudié, à la Maternité de l'hôpital Saint-Antoine, le passage du bleu de méthylène à travers le placenta. En pratiquant des injections de bleu de trois minutes à vingt-deux heures avant l'accouchement, ils ont vu que le temps minimum pour le passage du bleu dans les urines du nouveau-né oscillait entre une heure vingt et une heure trente minutes. Les injections ont été faites sur des femmes bien portantes, dont les placentas étaient sains.

On peut concevoir que, dans les cas où le placenta est altéré par la production de noyaux d'infarctus, par la présence d'un tissu d'inflammation chronique, la perméabilité soit diminuée.

Les examens de liquide amniotique n'ont pas permis de déceler la moindre trace de bleu, ce qui prouve, disent les auteurs, que l'amnios, dans les derniers temps de la vie fœtale, ne reçoit pas les produits d'excrétion de la vessie du fœtus ; ou simplement, ajouterons-nous, que le fœtus n'avait pas vidé sa vessie depuis vingt-deux heures au maximum.

---

(1) Soc. de biologie (*Sem. méd.*, 1898, p. 23).

L'épreuve du bleu est donc intéressante à faire chez les femmes enceintes. Si elle ne fournit que des résultats théoriques dans quelques cas, elle indique souvent à l'accoucheur s'il doit prendre en sérieuse considération et redouter une albuminurie donnée ; elle pourra lui fournir l'explication de ces cas d'éclampsie qui surviennent brutalement au moment du travail, sans avoir mis en alarme par la moindre albuminurie.

ÉTUDE COMPARATIVE DU PROCÉDÉ D'ACHARD ET DES AUTRES MOYENS DE CONNAITRE LE FONCTIONNEMENT RÉNAL

Cette étude rapide a pour but, par la comparaison de l'épreuve du bleu avec les autres signes cliniques des néphrites, de montrer que cette épreuve, à quelques exceptions près, renseigne exactement sur la valeur fonctionnelle du rein et qu'elle mérite à ce titre de leur être souvent préférée.

I. Valeur de l'albuminurie. — L'épreuve du bleu n'indique pas seulement, comme la recherche de l'albumine, l'état anatomique du rein, mais son état fonctionnel, ce qui, au point de vue clinique, vaut infiniment mieux. Il est de toute évidence que l'altération d'un rein ou d'une partie d'un rein peut donner naissance à de l'albuminurie, à de la cylindrurie, sans que pour cela l'épuration sanguine soit atteinte. « Elle ne nous révèle l'état que d'une partie du rein lésé, la partie qu'on pourrait appeler la zone mobile des lésions, parce que la zone fixe, la zone des régions mortes et cicatrisées échappe, par sa destruction même, à ce moyen d'appréciation » (1).

Sans vouloir faire ici le procès détaillé de l'albuminurie, on nous permettra de rappeler combien peu le clinicien devra

(1) Talamon. Rapport sur le pronostic des albuminuries. Congrès de Nancy, 1896.

tabler sur ce symptôme pour établir un diagnostic ou fixer un pronostic.

En effet, sa signification est bien variable : tantôt elle indique un état anormal des albumines du sang qui sont devenues diffusibles, tantôt un trouble circulatoire passager du rein, tantôt une adultération profonde de cet organe. De plus, elle manque dans un grand nombre de cas de Bright, dans un quart des cas, dit Dieulafoy ; et non point au début, mais en pleine évolution de la maladie et parfois même à la période des grands accidents urémiques.

Ni la quantité (1), ni la qualité de l'albumine n'ont de valeur séméiologique.

La quantité ne signifie pas grand'chose, car des malades pissant des doses énormes d'albumine peuvent jouir d'une santé parfaite.

La qualité n'offre pas une importance plus grande pour savoir si l'albumine vient du rein ou du sang, et pour cette raison bien simple, que les études entreprises dans ce sens sont encore rudimentaires et n'ont rien établi de certain.

Enfin, est-il besoin d'insister sur le peu d'utilité de l'albuminurie comme moyen pronostique ? La suppléance fonctionnelle s'établit au niveau du rein comme au niveau de tous les organes de l'économie. Un rein malade peut fournir une grosse quantité d'albumine, et l'autre rein, par son hypertrophie compensatrice, parer aux accidents d'intoxication.

La plupart de ces lacunes laissées par la recherche de l'albumine sont comblées par l'épreuve du bleu. Elle permet de rattacher une albuminurie donnée à des lésions rénales ou à

---

(1) Il y a eu longtemps, dans le service du professeur Grasset, une jeune fille dont les urines renfermaient quotidiennement de 8 à 12 gr. d'albumine et qui ne présentait aucun trouble apparent de la santé. Elle était venue à l'hôpital pour une bronchite fétide.

une simple modification passagère de la crase sanguine. Elle rendra de grands services à la séméiotique dans les néphrites sans albumine.

Toutes ces raisons ne font pas que, dans tous les cas, on devra substituer à la recherche de l'albumine l'épreuve du bleu. L'albuminurie conservera toujours sa valeur grossière ; pratiquement elle rendra toujours des services, mais on doit, par principe, suspecter l'exactitude de ses données, et, au moindre doute, l'injection de bleu doit avoir le pas sur elle. « L'albuminurie ne doit être notre guide ni dans le diagnostic, ni dans le pronostic, ni dans le traitement du mal de Bright ; ce ne sont pas les gens qui ont les urines les plus albumineuses qui sont les plus gravement empoisonnés ; on peut être fort malade avec peu d'albumine, avec pas d'albumine du tout » (Dieulafoy). Il n'en est pas moins vrai que, couramment, là où l'albumine n'existe pas, l'idée de néphrite est écartée ; et lors même que cette idée est acceptée, son bien fondé est difficile à démontrer.

II. En effet, la VALEUR DES PETITS SIGNES DU BRIGHTISME n'a plus aujourd'hui la vogue qu'elle eut à son début. La cryesthésie, le doigt mort, les crampes dans les mollets, les troubles auditifs, etc., sont aussi bien sous la dépendance de lésions artérielles diffuses que de la sclérose rénale à proprement parler. Sous la dépendance du brightisme, il ne reste plus que les troubles circulatoires (augmentation de la tension artérielle et hypertrophie du cœur), et les accidents de petite urémie, qui ne se développent qu'à une période assez avancée de l'atrophie rénale.

III. VALEUR DE LA RECHERCHE DE LA TOXICITÉ URINAIRE. — Nous entrons avec ce moyen dans l'expérimentation difficile. Il ne nous appartient pas de faire la critique de ce procédé

d'investigation, qui est sous le couvert de grands noms. Cependant l'excellence de sa théorie ne prévaut pas contre les difficultés de sa mise en pratique, sans parler des erreurs que sa technique imparfaite (injections trop rapides, pressions inconstantes) peut faire naître.

D'autre part, **la toxicité urinaire n'est pas fonction exclusive de l'état des reins. Elle varie avec le libre jeu ou l'atteinte morbide de la cellule hépatique, avec l'alimentation, avec la formule de nutrition de chaque individu.** Nous voulons dire par là, que tous les sujets ne sont pas égaux au point de vue des poisons fabriqués par leur organisme (1). De ce que les urines sont moins toxiques chez certains sujets normaux, cela ne prouve pas que le rein soit imperméable aux poisons, mais aussi bien que le sang en contient une moindre quantité.

Cela est si vrai, que certains sujets s'auto-intoxiquent chroniquement sans présenter de troubles rénaux et d'hypotoxicité urinaire, et que d'autres non moins normaux laissent éliminer par l'urine des doses très fortes de poisons.

De là vient aussi que les auteurs donnent comme toxicité normale des chiffres variant dans des proportions énormes.

Charrin (2) rapporte l'histoire d'une malade bien précieuse

---

(1) Ces faits ne sont-ils pas comparables avec les variations de toxicité de diverses espèces végétales ? La digitale, par exemple, est-elle toujours égale à elle-même au point de vue de sa teneur en principe actif ? Ses sucs, qui représentent son humeur, et ses alcaloïdes, qui sont ses toxines, n'ont-ils pas une activité bien différente selon le terrain, selon l'exposition, selon le climat, en un mot, selon sa manière de vivre ? Son extrait, absorbé par l'homme, produit des effets variables aux mêmes doses, selon le pied qui l'a fourni, de même que les urines de l'homme, selon le sujet dont elles émanent, produisent, à doses égales, des résultats différents sur le lapin. La comparaison est grossière, mais elle nous paraît suggestive.

(2) Soc. de biologie (*Sem. méd.*, 1898, p. 103).

pour démontrer l'inconstance des résultats fournis par la recherche de la toxicité urinaire.

Il s'agit d'une femme atteinte depuis trois mois d'une néphrite intense, avec émission de cylindres, accidents urémiques ayant nécessité une saignée, et une albuminurie s'élevant à 10 gr. par litre. En dépit de l'auto-intoxication et de l'intoxication bactérienne causée par la survenue d'une rougeole sur cette néphrite en évolution, *à aucun moment, le sérum de la malade ne s'est montré hypertoxique.* Pour tuer 1,000 gr. de matière vivante, il a fallu de 12 à 16 c.c. « Ce défaut d'hypertoxicité d'une humeur provenant d'un sujet en proie à des processus toxiques indiscutables, n'est pas absolument exceptionnel, ajoute Charrin. On peut supposer que les poisons sont retenus dans les tissus ou bien que ces poisons sont tels, qu'ils n'impressionnent pas le lapin, à la façon de la belladone. Il ne faut pas être trop simpliste et croire que cette toxicité du sang, dans les conditions où nous la mesurons, est constamment proportionnelle à la gravité des accidents, les choses sont plus complexes ».

Chez le sujet de Charrin, comme chez celui dont nous avons présenté l'observation à propos des néphrites aiguës, la toxicité urinaire était normale et l'épreuve du bleu décela un fonctionnement normal du rein. Dans ces cas, où on s'attendait à trouver, d'abord, une hypertoxicité des humeurs, puis une hypotoxicité urinaire et une perméabilité diminuée, l'expérience montre : 1° que les toxicités humorale et urinaire sont normales et corrélatives ; 2° que le rein fonctionne suffisamment soit parce que certaines parties de l'organe suppléent les parties malades, soit que la barrière épithéliale soit détruite comme le veut Bard, soit encore qu'un rein seul ait été frappé par la maladie.

Pour connaître le fonctionnement du rein par la recherche de la toxicité urinaire, il faudrait fixer, au préalable, la toxicité du sérum sanguin. Le rapport entre ces deux chiffres de toxicité

aurait une réelle valeur diagnostique ; mais son établissement est d'une extrême complication.

Pour toutes ces raisons, on conviendra que l'épreuve du bleu donne plus simplement la notion du fonctionnement rénal et qu'elle doit, sinon remplacer, du moins s'ajouter à la recherche de la toxicité urinaire.

Nous avons recherché quatre fois le rapport existant entre la toxicité urinaire et la perméabilité rénale au bleu ; trois fois sur quatre, nous avons obtenu des résultats tout à fait comparables ; la quatrième fois, une forte hypotoxicité coexistait avec une perméabilité normale.

Après les considérations que nous avons exposées dans le chapitre ci-dessus, ces faits n'ont rien qui doive nous étonner. Il est probable qu'à mesure que ces expériences se multiplieront, on trouvera des désaccords de plus en plus nombreux entre ces deux ordres de recherches, les variations en plus ou en moins de la toxicité urinaire ne correspondant pas toujours à une altération rénale :

Tableau.

DIAGNOSTIC	URINE INJECTÉE	MODE D'ÉLIMINATION	TOXICITÉ URINAIRE (VEDEL)
Néphrite grippale	Q. : 750. Album. : 25 gr. p. j. D. : 1031. Urée : 38 gr. par l. R. : acide.	Normale	46 cc. par kg. de lapin
Hystérie fruste (spasme de la gorge)	Interparoxystique. Q. : 2000. R. : acide. Urée : 15 gr. 4 p. l. Chlorures : 9 gr. 4. Pas d'albumine.	Normale	198 cc. par kg.
Épilepsie	Interparoxystique. Q. : 1500. R. : alcaline. Urée : 11 gr. 4 p. l. Chlorures : 13 gr. 4. Sucre : 0. Albumine : 0. Phosph. alcal. 0,40. — terr. 0,45.	Retardée perméabilité diminue	105 cc. par kg. à 2 reprises
Hystérie à forme convulsive	Interparoxystique. Q. : 700. R. : acide. Urée : 22 gr. p. l. Chlorures : 2 gr. 70.	Normale	3 recherches : 1° 56 cc. 6 p. kg. 2° 63 cc. 6 p. kg. 3° 72 cc. » p. kg.

IV. Valeur de la recherche de la composition des urines. — Y a-t-il une relation entre la composition des urines et la perméabilité rénale ? (1) — Par le dosage des divers éléments organiques et inorganiques contenus dans une urine (phosphate, urée, chlorures), peut-on savoir en quel état de perméabilité se trouvent les reins ?

(1) Soc. méd. des hôpitaux, 14 janv. 1898. (*Sem. méd.*, p. 21.)

Achard et Castaigne ont résolu la question. Chez les asystoliques cardiaques, dont les urines sont rares, riches en urée et en urates, à sels minéraux non diminués, ils ont trouvé la perméabilité au bleu normale, à condition que le rein cardiaque n'ait pas subi de lésions scléreuses.

Au contraire, chez les brightiques à urines abondantes, pauvres en urée, en phosphates et en chlorures, ils ont toujours observé des signes d'imperméabilité. Il est vrai que cette diminution des principes contenus dans l'urine pouvait *à priori* aussi bien tenir à un trouble de nutrition générale (1) qu'à une lésion rénale. C'est pour éclaircir ce point intéressant qu'on a recherché par le cathétérisme des uretères, dans les cas de lésions unilatérales des reins, la différence de composition de l'urine émise par le rein sain avec celle émise par le rein malade. **MM. Albarran et Guyon ont montré que dans des cas de rétention rénale unilatérale, par hydronéphrose ou pyonéphrose, l'urine émise par le rein imperméable au bleu, était aussi beaucoup moins riche en urée, en phosphates et en chlorures.** Ils ont montré également que le rein imperméable au bleu pouvait émettre une quantité d'urine presque égale et même parfois supérieure à celle du rein sain.

De même qu'on voit dans les néphrites chroniques la polyurie s'associer à l'imperméabilité, on voit dans le rein cardiaque l'oligurie contraster avec une perméabilité normale.

Ces faits prouvent péremptoirement que le volume des urines n'affecte aucun rapport proportionnel avec le degré de perméabilité rénale. Sans doute, on doit tenir compte du volume des urines en clinique, surtout au point de vue pronostique, mais on ne doit pas confondre la quantité et la qualité de la sécrétion rénale. La quantité dépend avant tout des con-

---

(1) Rauzier, *De la diminution de l'urée dans le cancer*. Montpellier. Thèse de doctorat. 1889.

ditions circulatoires, la qualité est plutôt sous la dépendance de l'état de la perméabilité.

Il n'est donc pas impossible qu'on puisse arriver à une notion approximative de la perméabilité rénale par le dosage exact des éléments urinaires (1). Mais c'est là un procédé tout de laboratoire, hérissé de grosses difficultés, et non un moyen pratique.

Enfin, les variantes de la formule urinaire sont influencées, pour une large part, par l'ensemble des troubles de la nutrition générale ou des divers organes. L'appréciation de cette part est difficile, sinon impossible.

V. Valeur de la recherche des éléments figurés de l'urine.— La présence de cylindres, de sang, de cellules épithéliales, n'a pas une importance majeure au point de vue de l'état fonctionnel des reins. Ces éléments indiquent, sans nul doute, qu'une partie du rein est désorganisée, enflammée, mais n'apprennent rien sur l'étendue, et par conséquent sur la gravité des lésions.

VI. Valeur de l'épreuve de l'iodure dans la recherche de la perméabilité rénale. — Nous avons dit, au début de cette étude, qu'un grand nombre de substances avaient été employées pour rechercher l'état du fonctionnement rénal, et que leur moindre défaut était d'exiger des manipulations chimiques assez compliquées. L'iodure a cependant encore quelques partisans, dont le plus autorisé est Bard (2), de Lyon.

L'épreuve de l'iodure se pratique de la façon suivante : on administre au malade, par injection hypodermique, 0,04 centigr. d'iodure de potassium en solution aqueuse. — A cette dose

(1) Thèse de Coiscou. Paris, 1897.

(2) *Arch. génér. de méd.*, t. 181, p. 129.

l'injection n'est aucunement douloureuse, au dire de Bard. — Puis on recueille les urines des vingt-quatre heures qui suivent, et on fait un dosage total de l'iode éliminé. Le point important, en effet, est de voir si l'élimination est rapide et massive, ou si, au contraire, elle se fait d'une manière traînante et prolongée ; et on peut s'en faire une idée très exacte en notant simplement la quantité retrouvée dans les urines des vingt-quatre premières heures. La moyenne est, pour les sujets sains, de 23 milligr. Ce dosage, s'il donne des résultats précis, est resté, malgré de nombreuses simplifications, un peu délicat et compliqué. Il ne peut être employé que dans des recherches de laboratoire, et encore ne donne-t-il que la notion de la perméabilité glomérulaire, comme nous l'avons déjà vu (p. 53). Pour bien faire, il faudrait l'employer parallèlement au bleu de méthylène, qui s'adresse plus spécialement à l'élément épithélial du rein.

La revue rapide que nous venons de faire permet de voir que les procédés d'analyse de l'état fonctionnel des reins sont, les uns commodes, les autres difficiles à mettre en pratique. Ceux qui sont commodes donnent des résultats infidèles et trompeurs (albuminurie), tandis que ceux qui pourraient donner des renseignements à peu près exacts (toxicité, composition urinaire) sont inabordables aux cliniciens.

De cela il ressort, en dernière analyse, que le procédé du bleu, par sa simplicité et la valeur de ses résultats, est venu s'ajouter heureusement et remplacer en partie les signes cliniques précédemment employés pour arriver au diagnostic des affections rénales.

CRITIQUE DE L'ÉPREUVE DU BLEU

Les meilleures méthodes ont leurs revers et nous ne prétendons pas que l'épreuve du bleu échappe entièrement à la critique. Des objections qu'on lui a adressées, les unes doivent être prises en sérieuse considération et discutées, les autres ne méritent qu'une réfutation sommaire. Nous les passerons successivement en revue, en commençant par les plus importantes.

PREMIÈRE OBJECTION. — Le bleu peut subir dans l'organisme des décolorations diverses auxquelles le rein est étranger (1) *; n'est-on pas exposé dans ces cas, les urines étant incolores, à conclure que le rein est en cause ?*

Il est certain que c'est là une objection inéluctable, non point qu'elle atteigne la valeur des résultats fournis par l'épreuve, mais parce qu'elle restreint la portée de celle-ci.

Normalement, une partie du bleu injecté est réduite par son passage dans l'économie, mais en si faible quantité, que la coloration bleue des urines (ou élimination apparente) représente à peu près complètement l'élimination réelle. Les renseignements fournis sur la perméabilite rénale sont alors aussi exacts que faciles à noter.

---

(1) La lecture du chapitre sur « la chimie du bleu de méthylène», p. 17, rendra plus facile la compréhension de ce paragraphe.

Mais il arrive quelquefois, rarement, à la vérité, que la majeure partie du bleu est transformée en dérivés incolores et que l'urine ne prend que très faiblement, ou même pas du tout, la teinte bleutée. Si le rein était le seul organe capable de décolorer le bleu, on pourrait tirer de ces résultats des déductions intéressantes et utiles au diagnostic. Il n'en est rien malheureusement ; l'étude des conditions de la décoloration est à peine ébauchée et l'on sait déjà que l'alcalinité urinaire, pour une part énorme, l'état du foie, le pouvoir d'oxydation des tissus et du sang, à un plus faible degré, peuvent concourir à ce phénomène.

Loin d'être une cause de plus grande précision, comme l'ont avancé Achard et Castaigne, cette transformation du bleu en substances incolores est un inconvénient sérieux du procédé. Cet inconvénient disparaîtra du jour où on aura précisé les causes multiples qui président à cette transformation.

Ce qu'il faut retenir pratiquement de cette critique, c'est que, dans toute épreuve de ce genre, avant de conclure, il faut s'assurer de la non-alcalinité des urines. Les autres causes de réduction sont trop faibles pour entrer en ligne de compte et fausser les résultats.

Le fond de notre pensée est qu'actuellement on ne peut tabler que sur les résultats fournis par les seules épreuves où le bleu passe en nature dans les urines, l'alcalinité urinaire faisant défaut.

2me OBJECTiON. — Lépine, de Lyon, a récemment (1) *soutenu que la perméabilité du rein au bleu n'avait pas une valeur absolue pour indiquer la perméabilité rénale et qu'un rein susceptible de se laisser traverser par le bleu dans un délai normal pouvait offrir une traversée plus longue à une autre substance.*

Bien que cette assertion n'ait pas reçu de démonstration, il est difficile de ne point admettre *a priori* que des substances différentes aient des durées de passage différentes. Mais les

(1) IVe Congrès de médecine. Montpellier, 1898.

défenseurs de l'épreuve du bleu, et nous-même, ne prétendons point qu'il en soit autrement. Nous savons fort bien que l'iodure, par exemple, passe dans l'urine beaucoup plus vite que le bleu, et nous ne pensons pas que cela infirme ou contredise les résultats obtenus avec le bleu. Le passage plus rapide de l'iodure indique que cette substance est plus rapidement diffusible que le bleu ; ces résultats ne s'opposent pas, ils s'ajoutent. Nous ne tenons à la couleur bleue que pour sa commodité et pour son innocuité ; mais toute autre substance analogue pourrait remplir le même office. Il suffit d'en bien connaître les lois d'élimination et de contrôler par maintes autopsies, comme on l'a fait pour le bleu, que l'élimination dite normale correspond à l'état d'intégrité du rein, tandis que les retards d'apparition coïncident avec des lésions de cet organe.

L'objection de M. le professeur Lépine nous paraît effleurer le procédé du bleu sans l'atteindre. En disant que le rein normal laisse passer le bleu une demi-heure après l'injection, nous ne prétendons pas que toute substance soluble, introduite par voie sous-cutanée dans l'économie, passera à travers le rein dans le même temps (1) ; mais simplement que ce mode d'élimination du bleu correspond à l'état fonctionnel normal du rein, comme en témoignent de nombreuses nécropsies. Nous ne cherchons qu'à établir une différence entre l'élimination par les reins sains et l'élimination par les reins malades, à augmenter les moyens cliniques d'arriver au diagnostic des lésions rénales et d'en apprécier l'étendue.

3me OBJECTION. — Dans l'épreuve du bleu, on admet que l'absorption par le tissu cellulaire se fait dans le même laps de temps chez

---

(1) Cependant, il est probable que beaucoup de substances obéissent aux mêmes lois d'élimination que le bleu. MM. Guyon et Albarran viennent de démontrer (Physiologie patholog. des rétentions rénales. *Annales des organes génito-urinaires,* nov. 1897), que le rein imperméable au bleu laisse passer aussi moins d'urée, moins de phosphates et moins de chlorures que le rein sain.

tous les sujets ; n'est-ce pas là une pétition de principe ? Chez les malades très œdématiés, l'absorption n'aura-t-elle pas une vitesse diminuée par rapport à celle des sujets sains ?

Ce qui semble vrai *a priori*, est démontré faux par l'expérimentation. Chez un cardiaque présentant de l'anasarque et un œdème éléphantiasique considérable des membres inférieurs, Achard vit le bleu passer dans l'urine sans aucun retard. Chez un autre malade entré à l'hôpital avec des signes évidents de néphrite (œdème, albuminurie) et mort 5 heures après l'injection, alors qu'il n'avait éliminé encore aucune trace de bleu, on a pu observer à l'autopsie qu'il restait seulement au niveau de la piqûre une tache bleue peu étendue dans le tissu cellulaire sous-cutané, mais que le muscle sous-jacent, dans lequel avait été faite la plus grande partie de l'injection, n'était nullement teinté. Il était évident que le bleu avait été absorbé en presque totalité et qu'on ne pouvait incriminer une absorption défectueuse.

Nous-même avons eu l'occasion d'observer des éliminations normales chez des sujets œdématiés.

D'autre part, en injectant soit de l'iodure de potassium, soit du chlorate de soude, qui s'éliminent à la fois par la salive et par l'urine, on voit que ces deux substances apparaissent à peu près au même moment dans les excrétions chez les sujets sains ; tandis que la présence d'iode ou de chlorure est constatée dans la salive bien avant de l'être dans les urines, chez les sujets à reins malades.

Ces expériences prouvent que ces deux substances sont présentées aux glandes par l'intermédiaire du sang, au même moment, mais qu'elles passent plus ou moins vite à travers les épithéliums glandulaires, selon que ceux-ci sont plus ou moins perméables.

Ces faits concernent le début de l'élimination ; pour ce qui est de l'intensité de la coloration, il est possible, comme le

veut Bard, qu'elle soit diminuée dans les cas où il existe un œdème notable, une ascite énorme, où la matière colorante peut se diluer. Mais nous savons que, dans l'épreuve du bleu, l'intensité de l'élimination importe bien moins que son début.

4me OBJECTION. — A quoi sert l'épreuve du bleu dans les néphrites épithéliales ; le rein est très altéré et le bleu s'élimine normalement ?

Il n'y a rien à répondre à cette objection, sinon que dans ces cas l'appareil symptomatique est assez riche sans qu'on ait besoin de recourir à un moyen nouveau. Quand on hésitera sur la nature de l'inflammation rénale ou sur le degré de l'intoxication urinaire, l'épreuve du bleu pourra lever les doutes.

5me OBJECTION. — Cette méthode n'est pas commode, car certains sujets, par suite d'un obstacle prostatique ou d'une paralysie vésicale, sont impuissants à uriner aux moments voulus.

Outre que ces faits se présentent rarement en pratique, il est facile d'en triompher au moyen du cathétérisme. Certains auteurs se servent même habituellement de la sonde, pour mieux suivre l'élimination du bleu, ce qui, à notre avis, est superflu.

6me OBJECTION. — Au lieu d'introduire le bleu dans l'organisme par voie sous-cutanée, ce qui est toujours un petit ennui, pourquoi ne pas le donner en cachets, en pilules ou en lavements ?

C'est la remarque qui vient tout de suite à l'esprit quand on parle de l'épreuve d'Achard ; mais cette objection ne résiste pas aux faits.

En effet, si le tissu cellulaire absorbe à peu près avec la même vitesse chez tous les sujets, il n'en est pas de même du tube digestif. Ici, les variations sont énormes, non seulement chez des sujets différents, ce qui paraît naturel, mais encore chez le même sujet, selon les jours.

Nous avons fait absorber à dix sujets sains, placés dans des conditions identiques de nourriture et de boisson, au commencement du repas, 0,10 centigr. de bleu en cachets. Le moment d'apparition de la couleur bleue dans les urines a varié entre une heure et cinq heures.

Nous devons à la vérité de dire que la majorité, 6 sur 10, ont pissé bleu entre une heure et deux heures après l'absorption.

Donc la perméabilité digestive au bleu est très variable selon les individus. Il est bien entendu que les retards dont nous venons de parler ne sont pas dus à une affection rénale, car trois d'entre eux, piqués antérieurement au bleu, avaient éliminé cette substance en temps normal.

Pour démontrer que **la perméabilité digestive varie normalement chez le même individu,** nous avons absorbé, à plusieurs jours d'intervalle, quatre cachets de 0,10 centigr. de bleu de méthylène, et les mictions bleues ont commencé une heure et demie, 2 heures, 3 heures et 5 heures après l'absorption.

Ces résultats si dissemblables tiennent probablement à des différences de perméabilité digestive, et aussi aux modifications chimiques (1) intensives que subit le bleu dans le milieu intestinal. Dès lors, que peut-on conclure d'une apparition retardée ? que la muqueuse digestive absorbe mal, ou que le bleu a été transformé en très grande partie, au milieu des fermentations digestives ? Achard cite un malade atteint de cancer

---

(1) Ces modifications sont très complexes. Avec l'aide précieux de mes amis les docteurs Magnol et Guérin, nous avons pu établir, à peu près certainement, qu'il se produisait, dans l'intestin, deux sortes de dérivés du bleu. L'un d'eux, produit de réduction, de désoxydation, est le chromogène incolore qui régénère le bleu par l'ébullition avec quelques gouttes d'acide acétique. Le second, produit d'hyperoxydation, de couleur orangée, régénère le bleu quand on le désoxyde. Il est plus rare que le premier.

du pylore, qui pissait le bleu cinq heures après l'ingestion. Le diagnostic étant porté, cela prouve que le passage du chyme stomacal se fait difficilement à travers le pylore rétréci ; mais le diagnostic étant en suspens, est-ce que ce retard d'élimination aurait permis de le préciser? Nous ne sommes pas dans les mêmes conditions pathologiques que le malade d'Achard, et cependant une fois sur quatre nous avons éliminé notre bleu au bout de cinq heures.

Ces quelques considérations sur la perméabilité digestive ont l'avantage de montrer que la formule de la perméabilité du tube digestif au bleu nous échappe à peu près complètement, ce qui entraîne comme corollaire qu'elle n'est pas utilisable pour la détermination du fonctionnement rénal.

L'introduction du bleu par la voie rectale paraît donner des résultats plus constants, à condition que l'on ait débarrassé l'intestin de son contenu par un lavement simple. Au bout d'une heure, en moyenne, le bleu apparaît dans les urines.

Nous engageons les expérimentateurs qui voudraient étudier ce procédé d'introduction, à diluer la matière colorante dans 100 grammes d'eau au minimum. Une solution plus concentrée produit des accidents très pénibles du côté de la muqueuse du gros intestin.

Pour être complet, nous avons essayé l'absorption par la peau ; mais, comme nous nous y attendions, elle a été nulle malgré des frictions énergiques avec une pommade au 1/20.

7me OBJECTION. — On a reproché au bleu d'être toxique, de diminuer la sécrétion urinaire et de causer des troubles digestifs.

I. — On ne peut nier que le bleu de méthylène ingéré ou injecté sous la peau à doses massives, produit des accidents de toute nature. C'est ainsi que Combemale et François, sous l'influence de doses allant de 0,40 à 0,80 cgr. par kg. d'animal, ont obtenu, chez les animaux, de la diarrhée profuse,

des vomissements glaireux, de l'abattement et de la stupeur, aboutissant à la mort. Il est inutile de faire remarquer que de pareilles doses ne sont jamais utilisées en séméiologie : par la voie gastrique, la dose hatituelle est de 0,10 cgr., par la voie sous-cutanée de 0,05 cgr. Ces quantités correspondent à 1 milligr. et demi dans le premier cas, à 0,0007 dans le second cas par kilogr. du poids du corps pour un individu de corpulence moyenne.

Cependant, même en thérapeutique, il ne faudrait pas se permettre des doses un peu élevées, dépasser par exemple 0,20 cgr. à la fois. Combemale prétend que si le bleu a une action analgésique, c'est grâce à l'asphyxie du sang qu'il provoque. Il a montré que si on examine au spectroscope du sang d'animal intoxiqué par le bleu, on y voit les raies d'absorption de la méthémoglobine. Dès lors, on s'explique pourquoi l'animal est fatigué, insensible, anesthésié, le sang n'apportant plus aux tissus l'oxygène nécessaire à leur bon fonctionnement.

II. — Riva Rocci a attiré l'attention sur ce fait que le bleu de méthylène pourrait peut-être avoir une action nuisible sur le rein et provoquer l'albuminurie ou l'oligurie.

Nous avons pratiqué sur nous-même deux injections de 0,05 cgr. de bleu et une de 0,10 cgr. et n'avons jamais observé la moindre trace d'albumine dans les urines.

D'autre part, nous n'avons point remarqué de diminution ni d'augmentation, après le bleu, dans la quantité des urines émises ou dans le taux de l'albumine.

Une seule fois, nous avons vu éclater une néphrite aiguë après une injection de 0,05 cgr., chez un jeune pneumonique; mais ce cas est resté unique, et nous pensons qu'il y a eu simplement coïncidence. Les néphrites post-pneumoniques ne sont pas rares.

Ce qui est plus réel, au point de vue des incidents possibles, c'est le prurit urétral ou vulvaire, chez les anciens blennor-

rhagiens, la pollakiurie chez les gens porteurs d'urétrite postérieure.

III. — Certains malades éprouvent quelquefois de la céphalée, des vertiges ; la digestion ne se fait pas aussi bien que d'ordinaire, mais sans que cela revête aucun caractère bien gênant et seulement chez ceux qui ont pris le bleu par la voie stomacale.

8me OBJECTION. — Un petit ennui du bleu réside dans son pouvoir colorant énorme. Les linges, chemises ou draps de lit, sont toujours un peu maculés, et ces taches ne disparaissent que par le lessivage.

De ce chapitre, on peut conclure que le bleu, aux doses employées pour l'épreuve séméiologique qui fait l'objet de cette étude, est exempt de tout danger et de tout ennui sérieux.

CONCLUSIONS

I. Le procédé du bleu est simple et son innocuité parfaite : simple, parce que ses résultats sont appréciables par tout clinicien ; innocent, parce qu'il ne produit ni accidents locaux, ni accidents généraux.

II. Il ne donne d'indications précises que lorsqu'il s'élimine en nature. Son élimination à l'état de dérivé incolore, qui se produit quand les urines sont alcalines ou ammoniacales, ne permet pas, jusqu'à plus ample informé, d'apprécier l'état de la perméabilité rénale.

III. Ces restrictions une fois faites, si l'élimination commence dans l'heure qui suit l'injection, on peut en conclure que les reins sont intacts, ou du moins que s'ils sont altérés, la lésion est très limitée et que le reste du parenchyme suffit à pourvoir à un fonctionnement normal.

IV. Si l'élimination est retardée au-delà de la première heure, il faut admettre l'existence d'une néphrite interstitielle.

V. Dans les néphrites épithéliales, l'élimination est au moins normale, sinon exagérée. Les autres grands signes des néphrites aiguës permettront d'éviter toute confusion avec l'élimination normale due aux reins physiologiques.

VI. L'élimination intermittente ne correspond encore à rien de précis et de bien réglé.

VII. Comme tout phénomène biologique, le résultat de l'épreuve du bleu doit être interprété rationnellement. Dans le cours d'un état aigu, le retard ne signifiera pas forcément lésions irremédiables du rein ; il faudra renouveler l'expérience. Si au contraire ce retard est constaté chez un sujet dans son habitus normal, l'épreuve sera concluante pour prouver l'existence d'une néphrite chronique.

VIII. L'épreuve du bleu s'adresse à l'état fonctionnel du rein et non à son état anatomique. En ce faisant, elle apporte des indications diagnostiques et pronostiques d'importance capitale qui doivent la faire accepter des cliniciens.

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 5 mai 1898.
Pour le Recteur :
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
L. VIALLETON.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 5 mai 1898.
Le Doyen,
L. VIALLETON.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

A MES MAITRES V

AVANT-PROPOS IX

INTRODUCTION. — PLAN DU TRAVAIL 11

HISTORIQUE 14

GÉNÉRALITÉS SUR LE BLEU DE MÉTHYLÈNE 17

UROLOGIE DU BLEU 20

TECHNIQUE DU PROCÉDÉ 24

RÉSULTATS DE L'INJECTION 27

I. Élimination normale 28

II. — retardée 30

III. — hâtive 31

IV. — intermittente 32

APPLICATION DES DONNÉES PRÉCÉDENTES A LA CLINIQUE. — LEUR VALEUR DIAGNOSTIQUE :

I. EN MÉDECINE

a) Perméabilité physiologique 36

b) Perméabilité dans les néphrites :

Épithéliales 43

Mixtes 49

Interstitielles 53

Néphrites sans albumine 56

Albuminurie sans néphrite 57

Pages

c) Perméabilité dans les tuberculoses rénales. 59
d) — chez les épileptiques. 60
e) — chez les diabétiques 63
f) Importance de la perméabilité rénale dans l'épreuve de la glycosurie alimentaire 64
g) L'épreuve du bleu chez les hépatiques 65
h) Perméabilité au point de vue de la tolérance des médicaments et de l'alimentation. 66

II. En chirurgie

Elle indique :

1° Le moment où une affection ascendante atteint le rein . . 69
2° Si la néphrectomie est possible ou impossible de par l'état d'intégrité ou de maladie du rein opposé. 73

III. En obstétrique

Étude comparative du procédé d'Achard et des autres moyens de connaitre le fonctionnement rénal

I. Valeur de l'albuminurie 81
II. — des petits signes du brightisme 83
III. — de la recherche de la toxicité urinaire. 83
IV. — — de la composition des urines. . . 87
V. — — des éléments figurés de l'urine. . 89
VI. — — de l'épreuve de l'iodure 89

Critique de l'épreuve du bleu. 91

Conclusions. 100

MONTPELLIER. — IMPRIMERIE GUSTAVE FIRMIN ET MONTANE

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !